

На правах рукописи

ОСТРОУХОВА Элина Валерьевна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКА КЛОТО ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

3.1.18 - Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

АСТРАХАНЬ - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

АХМИНЧЕЕВА Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Официальные оппоненты:

КОСТЕНКО Виктор Авенирович, доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, руководитель отдела

ОСИПОВА Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» мая 2022 г. в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сердечно - сосудистая патология часто встречается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что приводит к повышенному риску госпитализаций таких пациентов, более длительному пребыванию их в стационаре и высокой смертности. Однако, терапевтические тактики и прогностические критерии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХОБЛ до сих пор до конца не разработаны [Будневский А.В., 2019].

Существует множество научных исследований, доказывающих, что дефицит белка Клото коррелирует с развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), это позволяет рассматривать данный белок как новый защитный фактор при ССЗ [Memmos E., 2019; Pavasini R., 2019].

Однако, исходя из литературных данных, отсутствуют сведения о роли белка Клото и влиянии его сывороточного уровня на течение инфаркта миокарда (ИМ) на фоне ХОБЛ.

Степень разработанности темы исследования

В связи со значительным количеством имеющихся в доступной нам отечественной и зарубежной литературе исследований, не вызывает сомнений факт, что наличие коморбидной патологии оказывает значительное влияние на темпы прогрессирования заболевания и ухудшает прогноз.

Исследования заболеваний, при которых регистрируется высокий процент встречаемости коморбидной патологии, преобладают именно в отношении ХОБЛ. Основой такого высокого процента встречаемости коморбидной патологии большинство исследователей считают результат хронического воспалительного состояния и широкий спектр внелегочных проявлений при ХОБЛ.

Стоит отметить, вопрос изучения механизмов, лежащих в основе коморбидности у пациентов с ХОБЛ, и поиск маркеров, способных отражать данные изменения, остается актуальным. При этом, имеются исследования, посвященные изучению белка Клото как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с

ИМ при мононозологии, свидетельствующие о наличии связей уровня данного белка с ведущими патогенетическими механизмами и возможности его использования в качестве прогностического маркера течения сердечно-сосудистой патологии.

Отдельно хочется отметить, что преобладающая часть научных работ по данной теме выпущены, к сожалению, под авторством зарубежных ученых [146; 148; 168; 212; 216]. А в доступных нам отечественных и иностранных литературных источниках не представлены работы, посвященные изучению уровня белка Клото у пациентов с коморбидной патологией в виде ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования. Оптимизация диагностики и прогнозирования осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования

1. Исследовать уровень белка Клото в сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

2. Изучить и проанализировать уровень белка Клото в сыворотке крови у пациентов в зависимости от длительности и степени хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами и анамнеза курения.

3. Определить уровень белка Клото в сыворотке крови у пациентов с осложненным инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких и без нее, а также в зависимости от количества пораженных коронарных артерий при инфаркте миокарда.

4. С помощью множественного регрессионного анализа создать математическую модель прогнозирования осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование уровня сывороточного белка Клото в крови у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и без нее.

Проанализирован уровень белка Клото в сыворотке крови у пациентов в зависимости от длительности и степени ХОБЛ с различными фенотипами и анамнеза курения.

Исследована связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови у пациентов с осложненным ИМ и в зависимости от количества пораженных коронарных артерий (КА) при ИМ.

Изучено клинико-прогностическое значение уровня белка Клото и возможность применения его для прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ. С помощью множественного регрессионного анализа создана математическая модель прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана комплексная оценка связей между уровнем белка Клото в сыворотке крови у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и возможным осложненным течением ИМ.

Доказано, что среди пациентов с большей длительностью ХОБЛ отмечается статистически значимо более низкий уровень белка Клото как в группе пациентов с коморбидной патологией, так и у пациентов с монозологией в виде ХОБЛ, по сравнению с пациентами с меньшей длительностью ХОБЛ. Наиболее низкие значения уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ отмечались среди пациентов с большим стажем табакокурения по сравнению с пациентами с меньшим стажем табакокурения.

Также доказано, что уровень белка Клото в группе пациентов с 3-мя и более пораженными КА при ИМ на фоне ХОБЛ был статистически значимо ниже в сравнении с группами пациентов с 1-ой или 2-мя пораженными КА как при ИМ на фоне ХОБЛ, так и при монозологии в виде ИМ.

Определен пороговый уровень белка Клото, значимый для прогноза развития отека легких и кардиогенного шока в остром периоде ИМ на фоне ХОБЛ.

Обозначена роль определения подгруппы (фенотип А, В, С, D) ХОБЛ и выраженности бронхообструкции по результатам спирометрии для прогнозирования вероятности развития

осложнений ИМ (отек легких, кардиогенный шок) на фоне ХОБЛ.

Разработана и внедрена в практическую медицину математическая модель индивидуального прогноза риска развития осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлен статистически значимо более низкий уровень белка Клото в сыворотке крови при сочетании ИМ и ХОБЛ по сравнению с монозонологией.

2. Установлено, что у пациентов с большей длительностью ХОБЛ отмечается статистически значимо более низкий уровень белка Клото по сравнению с пациентами с меньшей длительностью ХОБЛ, как у пациентов с коморбидной патологией, так и у пациентов с монозонологией в виде ХОБЛ. Уровень белка Клото в зависимости от степени бронхообструкции у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с III степенью бронхообструкции статистически значимо ниже, чем в соответствующей группе пациентов со II степенью бронхообструкции. Выявлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с большим стажем табакокурения уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем у пациентов с меньшим стажем табакокурения.

3. У пациентов с осложненным ИМ на фоне ХОБЛ имели место статистически значимо более низкие показатели уровня белка Клото в сравнении с осложненными или неосложненными формами ИМ и неосложненными формами ИМ на фоне ХОБЛ. Также установлено, что уровень белка Клото в группе пациентов с 3-мя и более пораженными КА при ИМ на фоне ХОБЛ наиболее низкий в сравнении с группами пациентов с 1-ой или 2-мя пораженными КА как при ИМ на фоне ХОБЛ, так и при монозонологии в виде ИМ.

4. При проведении множественного регрессионного анализа определен пороговый уровень белка Клото в сыворотке крови для прогноза вероятности развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с ИМ на фоне

ХОБЛ. Разработанная математическая модель позволила провести индивидуальное прогнозирование развития осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка - было обследовано 194 человека, разделенных на четыре группы: первая группа - 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, вторая группа - 50 пациентов с ИМ, третья группа - 54 пациента с ХОБЛ, четвертая группа - 30 соматически здоровых лиц. Дизайн исследования соответствует поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленным исходно цели и задачам и логически вытекают из полученных в процессе исследования результатов.

Полученные данные сопоставлены с научными положениями, выдвинутыми в отечественной и иностранной литературе.

Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан автором лично.

Основные положения диссертации опубликованы в Астраханском медицинском журнале (2020; 2021); Вестнике новых медицинских технологий (2021), Забайкальском медицинском вестнике (2020), в журналах «Терапия» (2020), «Туберкулез и болезни легких» (2021); в материалах научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020), международной научно-практической онлайн конференции к 90-летию Самаркандского государственного медицинского института «Фундаментальная наука в современной медицине» (Самарканд, 2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования (математическая модель прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ) внедрены в практическое здравоохранение: используются в работе кардиологического отделения ГБУЗ АО АМОКБ (г. Астрахань).

Теоретические положения и выводы, описанные в диссертационном исследовании, внедрены в образовательные материалы и применяются в учебном процессе студентов, ординаторов и врачей, обучающихся по программам повышения квалификации, на кафедрах кардиологии ФПО и госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Связь работы с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Острый коронарный синдром - клинические особенности, патогенез, диагностика, прогноз». Номер государственной регистрации № АААА-А17-117102450025-4.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 8 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 4-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 20 таблицами, 14 рисунками и 2 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 217 источников, из них 114 - отечественных и 103 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Период исследования 2017-2021 гг. От обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании. Всего было обследовано 194 человека, все обследуемые пациенты были мужского пола. По мере выявления у них критериев исключения пациенты из исследования выбывали. Лица группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Проведение исследования было рассмотрено и одобрено Локальным Этическим Комитетом. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

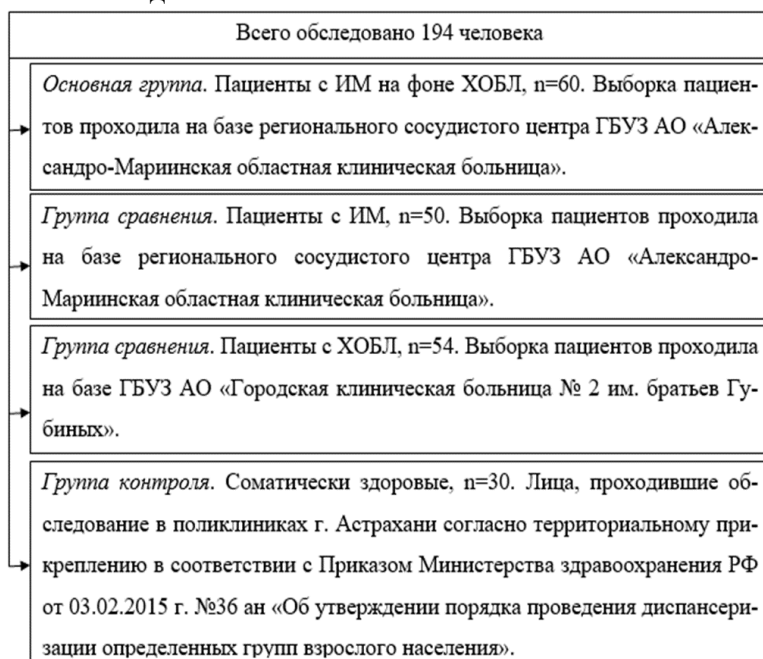


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Все пациенты с ХОБЛ, которые вошли в основную группу и в одну из групп сравнения были разделены на подгруппы в зависимости от длительности ХОБЛ (1-9 лет; 10 лет

и >); от степени бронхообструкции (II степень - объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) 50-79%; III степень - ОФВ₁ 30-49%); от степени тяжести симптомов (CAT-тест (COPD Assessment Test), выраженность одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)) и риска обострений ХОБЛ (А - с невыраженными симптомами и редкими обострениями; В - с выраженными симптомами и редкими обострениями; С - с невыраженными симптомами с частыми обострениями; D - с выраженными симптомами и частыми обострениями); от стажа табакокурения (10-20 лет; 20-30 лет; от 30 и > лет).

В исследование не включали пациентов с острым ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); наличием любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатологией; сахарным диабетом.

Критериями включения в исследование явились: документированный впервые развившийся ИМ, подтвержденный результатами электрокардиографии, сывороточными маркерами некроза; верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, пациенты с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами, вне обострения; возраст обследуемых до 60 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Верификация диагноза и лечение пациентов с ИМ проводились в соответствии с современными клиническими рекомендациями - «4-е Универсальное определение инфаркта миокарда» 2019 г.; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации». Верификация диагноза и лечение пациентов с ХОБЛ проводилось согласно рекомендациям GOLD 2019 г. пересмотра.

Значение возраста пациентов с ИМ составило 54 [46;59] лет. Среднее значение возраста пациентов с ХОБЛ составило

55 [49;59] лет, у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 57 [51;59] лет.

Длительность ХОБЛ среди пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ составила 18,5 [3;25] лет, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 25 [8;28] лет.

Индекс курения у пациентов с ИМ составил 8,1 [6,4;9,8], с ХОБЛ - 31,3 [15,5;38,2] пачки/лет, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 34,7 [19,9;41,1] пачки/лет. Анамнез курения имелся у 100% пациентов.

Объём комплексного обследования, включающего современные функциональные, инструментальные и лабораторные исследования, составил 100%. Все лабораторные и инструментальные исследования проводили по стандартной методике с интерпретацией результатов по общепринятым нормативам.

Определение белка Клото в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) по методике, рекомендованной производителем коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (нг/мл) (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи STATISTICA 12.0 и SPSS 20 версия. Разработка математической модели прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений проводилась с помощью метода бинарной логистической регрессии с расчетом: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР).

Оценка математической модели производилась с использованием Omnibus Test, меры определенности Кокса&Шнела и Нэйджелкерка, критерия Вальда. Также, рассчитывали прогностическую критериальную валидность теста (r).

Оценка качества разработанной математической модели проводилась с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами была предпринята попытка исследовать уровень белка Клото в крови при мононозологии (ХОБЛ, ИМ) и при ИМ на фоне ХОБЛ в сравнительном аспекте.

В результате проведенного анализа было установлено наличие статистически значимых различий по уровню белка Клото ($p < 0,001$) между изучаемыми группами пациентов при межгрупповом сравнении (табл. 1). Самый низкий уровень белка Клото был выявлен в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и был статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группами пациентов с мононозологией - ХОБЛ и ИМ, а также по сравнению с группой контроля. Из полученных данных следует, что при коморбидном сочетании ИМ на фоне ХОБЛ имеет место статистически значимо самый низкий уровень белка Клото по сравнению с пациентами с мононозологией (ИМ, ХОБЛ), что, возможно, связано с ухудшением состояния физиологических процессов кардиореспираторной системы у пациентов с ИМ при наличии ХОБЛ.

Таблица 1 - Уровень белка Клото в исследуемых группах

№	Группа	Уровень белка Клото, (нг/мл)	p
1	Контроль (n=30)	0,86 [0,4;0,98]	
2	ИМ (n=50)	0,53 [0,41;0,81]	p_{1-2}^*
3	ХОБЛ (n=54)	0,42 [0,34;0,53]	p_{1-3}^* p_{2-3}^*
4	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	0,3 [0,17;0,45]	p_{1-4}^* p_{2-4}^* p_{3-4}^*

Примечание: значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,009$; * - $p < 0,001$.

На следующем этапе были проанализированы уровни белка Клото у больных ХОБЛ в зависимости от длительности

заболевания. По количественному распределению подгруппы пациентов были сопоставимы. При проведении межгруппового анализа было выявлено, что в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппах пациентов с длительностью заболевания 1-9 лет и 10 лет и более - уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ в соответствующих подгруппах ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Также статистически значимо низкий уровень белка Клото отмечался именно у пациентов с большей длительностью ХОБЛ. Таким образом, в группе пациентов с коморбидной патологией уровень изучаемого белка был статистически значимо ниже, чем у пациентов с монозологией (табл. 2).

Таблица 2 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от длительности ХОБЛ

ХОБЛ (n=54)	
1-9 лет (n=18)	10 и > лет (n=36)
0,48 [0,40;0,53]	0,38 [0,34;0,43]
p_1^*	
ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
1-9 лет (n=19)	10 и > лет (n=41)
0,35 [0,31;0,45]	0,25 [0,17;0,33]
$p_2=0,030$	p_1^*
	p_3^*

Примечание: p_1 - с подгруппой пациентов с длительностью ХОБЛ 1-9 лет внутри группы; p_2 - между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ 1-9 лет; p_3 - между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с длительностью ХОБЛ 10 лет и более. Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,009$; * - $p < 0,001$.

Далее мы исследовали пациентов в зависимости от фенотипов ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический, смешанный) (таб. 3). По частоте встречаемости фенотипов ХОБЛ обследуемые пациенты были сопоставимы.

Таблица 3 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от фенотипа ХОБЛ

ХОБЛ (n=54)		
Фенотип ХОБЛ		
Эмфизематозный (n=15)	Бронхитический (n=22)	Смешанный (n=17)
0,49 [0,39;0,53]	0,36 [0,34;0,41] p_1^* $p_2=0,005$	0,4 [0,35;0,43] $p_1=0,002$
ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)		
Фенотип ХОБЛ		
Эмфизематозный (n=18)	Бронхитический (n=23)	Смешанный (n=19)
0,39 [0,31;0,45] p_3^*	0,25 [0,17;0,33] p_1^* p_2^* p_3^*	0,3 [0,24;0,36] p_1^* p_3^*

Примечание: p_1 - с пациентами с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_2 - с пациентами со смешанным фенотипом внутри группы; p_3 - с группой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом. Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,006$; * - $p < 0,001$.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ самый низкий уровень белка Клото был в подгруппе с бронхитическим фенотипом, что было статистически значимо ниже, чем в подгруппах пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$, $p < 0,001$). При межгрупповом сравнении уровни белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами были статистически значимо ниже, чем у аналогичных пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$).

На следующем этапе нами был проанализирован уровень белка Клото в зависимости от стажа табакокурения (таб. 4). Количество пациентов в подгруппах было сопоставимо.

Таблица 4 - Уровень белка Клото (нг/мл) среди пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения

ХОБЛ (n=54)		
Стаж табакокурения		
10-20 лет (n=11)	20-30 лет (n=21)	от 30 и > лет (n=22)
0,46 [0,41;0,53]	0,42 [0,38;0,47] $p_1=0,004$	0,37 [0,34;0,41] $p_1^*; p_2^*$
ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)		
Стаж табакокурения		
10-20 лет (n=9)	20-30 лет (n=19)	от 30 и > лет (n=32)
0,4 [0,35;0,45] $p_3=0,001$	0,32 [0,23;0,37] $p_1^*; p_3^*$	0,24 [0,17;0,34] $p_1^*; p_2^*; p_3^*$

Примечание: p_1 - с пациентами со стажем табакокурения 10-20 лет внутри группы; p_2 - с пациентами со стажем табакокурения 20-30 лет внутри группы; p_3 - с пациентами с ХОБЛ в соответствующей подгруппе; Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,017$; * - $p < 0,001$.

Было выявлено, что уровень белка Клото статистически значимо ниже именно у пациентов с большим стажем табакокурения. При проведении межгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со стажем табакокурения 10-20 лет, 20-30 лет и от 30 и более лет - уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ с соответствующим стажем курения.

Далее для реализации оценки течения и прогрессирования ХОБЛ мы решили изучить уровень белка Клото в исследуемых подгруппах А, В, С и D, описанных выше. Количественное распределение пациентов было сопоставимо.

Проанализировав полученные результаты, было выявлено, что, как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, самое низкое значение уровня белка Клото определялось у пациентов, принадлежащих подгруппе D (с выраженными симптомами и частыми обострениями).

В верификации и лечении ХОБЛ важную роль отводят выявлению степени бронхообструкции, вследствие чего далее мы изучили и проанализировали уровень белка Клото в зависимости от уровня ОФВ₁. По количественному распределению подгруппы пациентов были сопоставимы.

В группе ИМ на фоне ХОБЛ при II и III степени бронхообструкции уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у аналогичных пациентов с ХОБЛ. То есть, у пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото при II и III степени бронхообструкции ниже в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с монозологией в виде ХОБЛ.

Необходимость поиска новых биомаркеров для повышения выживаемости пациентов с осложненным течением ИМ привела к изучению содержания белка Клото у соответствующих больных.

Мы изучили уровень белка Клото при осложненном течении ИМ (таб. 5). Частота встречаемости пациентов с неосложненным течением ИМ в исследуемых группах была статистически значимо выше, чем частота встречаемости пациентов с осложненным ИМ (χ^2 с п. Йетса=14,85; $df=1$; $p < 0,001$ и $\chi^2=13,32$; $df=1$; $p < 0,001$).

У пациентов с осложненным течением ИМ имелись статистически значимые ($p < 0,001$) различия с пациентами с неосложненным течением, и похожая тенденция прослеживалась среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ: уровень белка Клото в подгруппах пациентов с осложненным ИМ был статистически значимо ниже, чем в подгруппах пациентов с неосложненным ИМ.

При проведении межгруппового сравнения установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с осложненным течением уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с неосложненным течением ИМ как внутри группы, так и по сравнению с подгруппами пациентов с мононозологией ($p < 0,001$).

Таблица 5 - Уровень белка Клото (нг/мл) у пациентов с осложненным и неосложненным течением ИМ

ИМ (n=50)		ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
Течение ИМ			
Неосложненное (n=42)	Осложненное (n=8)	Неосложненное (n=47)	Осложненное (n=13)
0,6 [0,54;0,67]	0,48 [0,41;0,58] p_1^*	0,37 [0,31;0,45] p_2^*	0,23 [0,17;0,36] p_1^*, p_3^*

Примечание: p_1 - с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в соответствующей группе; p_2 - с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ; p_3 - с подгруппой пациентов с осложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ; Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,009$; * - $p < 0,001$.

Далее нами был рассмотрен уровень белка Клото в зависимости от количества пораженных КА, так как данный фактор также важен в прогностических и терапевтических целях (таб. 6).

Было установлено, что уровень белка Клото меньше у пациентов с большим количеством пораженных КА как в группе ИМ, так и в группе ИМ на фоне ХОБЛ. При межгрупповом сравнении обнаружено, что в группе с коморбидной патологией значение уровня белка Клото у пациентов с 1-ой, 2-мя, 3-мя и более пораженными КА было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с мононозологией с соответствующим поражением КА.

Таблица 6 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от распространенности поражения КА

Пораженные КА	Группа пациентов	
	ИМ (n=50)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)
Однососудистое	0,54 [0,48;0,67]	0,39 [0,28; 0,45] p ₃ *
Двухсосудистое	0,50 [0,45;0,55] p ₁ *	0,30 [0,21;0,40] p ₁ =0,002, p ₃ *
Трехсосудистое и более	0,45 [0,41;0,51] p ₁ *, p ₂ =0,006	0,24 [0,17;0,31] p ₁ *, p ₂ =0,002, p ₃ *

Примечание: p₁ - с пациентами с однососудистым поражением в соответствующих группах; p₂ - с пациентами с двухсосудистым поражением в соответствующих группах; p₃ - с пациентами с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА. Значение критерия Краскела-Уоллиса составило p<0,001, уровень статистической значимости p=0,006; * - p<0,001.

На последнем этапе исследования нами была предпринята попытка разработать прогностическую математическую модель развития осложненного течения ИМ (отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с ХОБЛ при помощи метода бинарной логистической регрессии. В качестве исхода рассматривались два варианта развития событий: 1 - осложненное течение ИМ; 0 - неосложненное течение ИМ. Порог отсечения был принят равным 0,5 (при значении вероятности <0,5 - событие не наступит, при значении ≥0,5 - событие наступит).
Формула:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где: p - вероятность наступления исхода в долях единицы; e - число Эйлера, равное 2,71828; z - показатель степени в логистической функции, определяемый по формуле (z =

1,052 - 22,119 × БКлото + 1,648 × БО + 4,196 × Подгруппа); - 22,119 - коэффициент первой переменной; БКлото - уровень белка Клото, нг/мл; 1,648 - коэффициент второй переменной; БО - выраженность бронхообструкции (0 - II степень, 1 - III степень); 4,196 - коэффициент третьей переменной; подгруппа - подгруппа ХОБЛ, установленная на основе анамнестических данных о выраженности клинических симптомов и частоте обострений; подгруппа D оказывала значимое влияние на развитие осложнений и кодировалась как 1, иные подгруппы (А, В, С) кодировались как 0; 1,052 - константа. Полученные результаты Omnibus Test указывают на статистическую значимость разработанной математической модели $\chi^2=36,930$, $df=3$; $p<0,001$. ДЧ разработанной математической модели составила 97,9%. ДС - 84,6%, ДЭ - 95,0%. ПЦПР - 91,7%, ПЦОР - 95,8%. R квадрат Нэйджелкерка составил 70,9%. Значение площадь под ROC-кривой составило $0,836\pm 0,08$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,679-0,992. Данные значения указывают на очень хорошее качество разработанной математической модели (рис. 2). Пороговый уровень белка Клото «точка разделения» (cut off), значимый для прогноза развития осложнений составил 0,34 нг/мл. При уровне белка Клото ниже данного значения прогнозируется развитие осложненного течения ИМ.

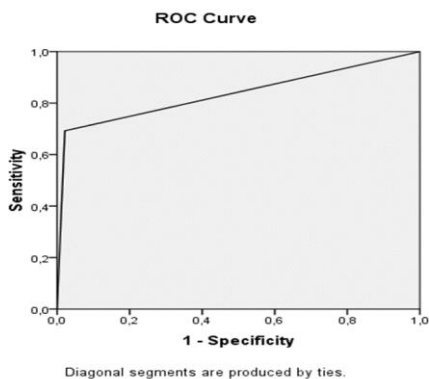


Рисунок 2 - Площадь под ROC-кривой

Выводы

1. Установлено, что уровень белка Клото в сыворотке крови пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с мононозологией в виде ИМ и ХОБЛ.

2. Выявлено, что у пациентов с большей длительностью течения ХОБЛ уровень белка Клото в сыворотке крови статистически значимо ниже как в группе пациентов с коморбидной патологией, так и у пациентов с мононозологией. Чем выше степень бронхообструкции ХОБЛ, тем статистически значимый низкий выявлялся уровень белка Клото. Бронхитическому фенотипу ХОБЛ и наибольшему стажу табакокурения соответствовал статистически значимо наиболее низкий уровень белка Клото.

3. У пациентов с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем у пациентов с неосложненным течением ИМ. Статистически значимо самый низкий уровень белка Клото наблюдался у пациентов с 3-мя и более пораженными коронарными артериями в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в сравнении с пациентами с 1-ой или 2-мя пораженными коронарными артериями.

4. Разработанная математическая модель с использованием значений уровня белка Клото позволяет индивидуально прогнозировать вероятность развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Рассчитан пороговый уровень белка Клото, значимый для прогноза развития отека легких и кардиогенного шока в остром периоде ИМ на фоне ХОБЛ - 0,34 нг/мл.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать для раннего прогнозирования развития осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ определять уровень белка Клото в сыворотке крови пациента методом иммуноферментного анализа. При этом, пороговый уровень белка Клото «точка разделения» (cut off), значимый для прогноза развития отека легких и кардиогенного шока в остром периоде ИМ на

фоне ХОБЛ, составляет 0,34 нг/мл. При уровне белка Клото ниже данного значения прогнозируется развитие осложненного течения.

2. Рекомендовать определять подгруппу (фенотип А, В, С, D) ХОБЛ и выраженность бронхообструкции по результатам спирографии для прогнозирования вероятности развития осложнений ИМ (отек легких, кардиогенный шок) на фоне ХОБЛ.

3. Рекомендовать использовать в клинической практике математическую модель индивидуального прогноза риска развития осложнений (отёк лёгких, кардиогенный шок) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ ($p = \frac{1}{1+e^{-z}}$).

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Кеспери, Э.В. Уровень белка Клото у больных при осложненном и неосложненном течении инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина // **ЭНИ Забайкальский медицинский вестник**. - 2020. - №4. - С. 63-69.
2. Кеспери, Э.В. Диагностическое значение изменений уровня белка Клото в крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Р.А. Фалчари // **Астраханский медицинский журнал**. - 2020. - Т. 15, № 4. - С. 49-56.
3. Кеспери, Э.В. Прогнозирование осложненного течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Терапия**. - 2021. - Т. 7, № 2. - С. 71-76.
4. Кеспери, Э.В. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени бронхообструкции и длительности хронической обструктивной болезни легких /

А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий**. - 2021. - Т. 28, № 1. - С. 5-9.

5. Кесплери, Э.В. Влияние стажа табакокурения на уровень белка Клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий**. - 2021. - Т. 28, № 1. - С. 26-29.

6. Кесплери, Э.В. Взаимосвязь между стажем табакокурения и уровнем белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев // **Астраханский медицинский журнал**. - 2021. - Т. 16, № 1. - С. 60-66.

7. Кесплери, Э.В. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями / О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина, П.Н. Воронина // **Туберкулез и болезни легких**. - 2021. - Т. 99, № 8. - С. 27-32.

8. Кесплери, Э.В. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий / Л.П. Воронина, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина // **Медицинский совет**. - 2021. - №14. - С. 54-60.

9. Кесплери, Э.В. Уровень белка Клото у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью / А.Х. Ахминеева, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина // **Фундаментальная наука в современной медицине. Сборник материалов Международной научно-практической онлайн конференции к 90-летию Самаркандского государственного медицинского института**. - Самарканд, 2020. - С. 232-233.

10. Кесплери, Э.В. Уровень белка Клото в зависимости от локализации инфаркта миокарда у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью / Е.А. Полунина, П.Н. Воронина // **Аспирантские чтения - 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации. Материалы всероссийской**

научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. - Самара, 2020. - С. 123-126.

11. Кесплери, Э.В. Взаимосвязи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина // Завадские чтения. Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии. - Ростов-на-Дону, 2021. - С. 52-54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	- Доверительный интервал
ДС	- Диагностическая специфичность
ДЧ	- Диагностическая чувствительность
ДЭ	- Диагностическая эффективность
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ИМ	- Инфаркт миокарда
КА	- Коронарная артерия
ОФV ₁	- Объём форсированного выдоха за 1 секунду
ПЦОР	- Прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	- Прогностическая ценность положительного результата
ССЗ	- Сердечно-сосудистые заболевания
ХОБЛ	- Хроническая обструктивная болезнь лёгких

ОСТРОУХОВА ЭЛИНА ВАЛЕРЬЕВНА

КЛИНИКО - ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКА КЛОТО ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

3.1.18 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121