

На правах рукописи

ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна

**СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ:
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОГНОЗ**

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

АСТРАХАНЬ – 2023

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

Научный консультант:

ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №2, профессор кафедры

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» Минздрава России

Защита состоится «___» октября 2023 г. в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой 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> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сосуществование ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больного на сегодняшний день считается не случайностью, а закономерным, патогенетически связанным тандемом [Алейникова К.С., 2020; Зафираки В.К., 2021; Макарова Е.В., 2020; Остроумова О.Д., 2018; Уклистая Т.А., 2017; Полунина О.С., 2018; Чаулин А.М., 2021; Morgan A.D., 2018; Rabe K.F., 2018]. Доказано, что такие звенья патогенеза, как персистирующее воспаление малой степени выраженности, интенсификация перекисноокислительных процессов с подавлением активности антиоксидантной защиты, длительная гипоксия и апоптоз способствуют развитию и прогрессированию как респираторной, так и сердечно-сосудистой патологии [Анаев Э.Х., 2019; Воронина Л.П., 2020; Остроумова О.Д., 2018; Потешкина Н.Г., 2017].

Доказано, что летальность у больных ХОБЛ зачастую обусловлена именно острыми сосудистыми катастрофами, в частности инфарктом миокарда (ИМ). Летальность от ИМ в группе больных с одновременным наличием ХОБЛ существенно превосходит летальность в группе больных ИМ без сопутствующей ХОБЛ [Зафираки В.К., 2021; Остроумова О.Д., 2018; Шишкина Е.А., 2020; Aisanov Z., 2020; André S., 2019]. С учетом того, что проблема высокой смертности от острых форм ИБС остается в целом нерешенной, вопросы исходов ИМ у больных ХОБЛ приобретают чрезвычайную актуальность.

Больной ИМ остается уязвимым не только в остром периоде заболевания. Доказано, что в течение первого года вероятность летального исхода у пациентов с перенесенным ИМ существенно превосходит таковую в общей популяции [Голухова Е.З., 2022; Кужелева Е.А., 2020; Наумов А.В., 2021; Шишкина Е.А., 2020]. Основными причинами летальности являются повторный ИМ, инсульт и сердечная недос-

таточность [Шишкина Е.А., 2020]. Выявление предикторов неблагоприятного исхода позволит прицельно осуществлять вторичную профилактику ИБС в отношении пациентов высокого риска.

Среди возможных предикторов исходов ИМ можно рассмотреть синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). Это наднозологический симптомокомплекс, являющийся патогенетическим звеном большого количества заболеваний [Пашина Е.В., 2019; Асранкулова Д.Б., 2021; Левченко В.А., 2022]. Накопление эндотоксинов в организме может быть связано с их гиперпродукцией или нарушенной элиминацией. Именно эндотоксикоз зачастую определяет тяжесть состояния больного. Наиболее изучен СЭИ при ургентных состояниях – в реанимационной практике, при хирургической, инфекционной патологии [Акименко М.А., 2019; Власов А.П., 2022; Салахов Е.К., 2019]. Однако данные, накопленные за последние десятилетия, свидетельствуют об участии СЭИ даже в развитии заболеваний, в основе которых отсутствует явный воспалительный процесс [Крутикова М.С., 2019; Петросян Л.Б., 2018]. Можно предположить, что выделение типов СЭИ с разной вероятностью развития неблагоприятных исходов ИМ у больных с ХОБЛ позволит оптимизировать прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений. Итогом будет сокращение повторных госпитализаций, увеличение продолжительности жизни больных и снижение затрат на лечение.

Цель исследования. Улучшить персонифицированный прогноз риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в остром и отдаленном периодах инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного исследования ведущих патогенетических маркеров синдрома эндогенной интоксикации.

Задачи исследования

1. Определить уровни веществ средней и низкой молекулярной массы, олигопептидов, расчетные индексы и коэффициенты интоксикации у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

2. Рассчитать гематологические индексы интоксикации (лейкоцитарный, ядерный, лимфоцитарный, нейтрофильно-лимфоцитарный, сдвига лейкоцитов, резистентности организма) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

3. Исследовать уровни маркеров воспаления (высокочувствительный СРБ, лактоферрин) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

4. Изучить удельный вес циркулирующих аннексин V мононуклеаров на разных стадиях апоптоза у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

5. Определить уровни продуктов перекисного окисления липидов и белков, антиоксидантной защиты (малоновый диальдегид, АОРР, общая СОД, общий антиоксидантный статус) и сатурацию крови кислородом у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

6. Изучить показатели функции почек (клиренс креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

7. Выделить патогенетические кластеры синдрома эндогенной интоксикации и построить модель для определения принадлежности к ним с выделением различных фенотипов больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

8. Проанализировать течение острого и отдаленного периодов у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с оценкой риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе построения кривых Каплана-Майера и дерева решений.

9. С помощью метода регрессии Кокса разработать математические модели для индивидуального прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых собы-

тий в остром и отдаленном периодах у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с проведением валидации разработанных моделей на независимой выборке.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы коморбидности ИБС и ХОБЛ изучены в работах отечественных и зарубежных ученых [Остроухова Э.В., 2022; Уклистая Т.А., 2017; Чичкова М.А., 2019; Шишкина Е.А., 2020].

В ряде исследований в качестве предикторов неблагоприятного течения ИБС указываются компоненты СЭИ – индексы клеточной реактивности [Борисова Л.В., 2020, Рагозина Е.Ю., 2015; Соколов Д.А., 2022; Шамес Д.В., 2019; Шишкина Е.А., 2020], островоспалительные белки [Зафираки В.К., 2018; Слатова Л.Н., 2017], маркеры апоптоза [Наумов А.В., 2022; Mo R., 2022; Song Q., 2021]. Однако работы с комплексным анализом СЭИ и детальной его характеристикой в литературе нами не найдены.

В связи с противоречивыми данными и недостаточной изученностью проблемы наше исследование является актуальным.

Научная новизна исследования

Впервые применительно к описанной выше популяции больных определены уровни веществ средней и низкой молекулярной массы, олигопептидов, расчетные индексы и коэффициенты интоксикации.

Рассчитаны гематологические индексы интоксикации (лейкоцитарный, ядерный, лимфоцитарный, нейтрофильно-лимфоцитарный, сдвига лейкоцитов, резистентности организма) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Исследованы уровни маркеров воспаления (высокочувствительный СРБ, лактоферрин) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Изучены уровни маркеров апоптоза у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ путем определения удельного веса циркулирующих аннексин V мононуклеаров на разных стадиях апоптоза.

Определены уровни продуктов пероксидации липидов, белков и антиоксидантной защиты (малоновый диальдегид, АОРР, общая СОД, общий антиоксидантный статус), а также показатель сатурации крови кислородом у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Изучены показатели работы почек (клиренс креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации) у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Впервые выделены фенотипы синдрома эндогенной интоксикации: полимаркерно-ретенционный, некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный кластеры и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации.

Впервые построена территориальная карта на основе мультиномиального дискриминантного анализа, позволяющая персонализировано стратифицировать больных на раннем этапе наблюдения.

Практическая значимость работы

Выделены патогенетические кластеры синдрома эндогенной интоксикации и построена модель для определения принадлежности к кластеру с выделением различных фенотипов больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Проанализировано течение острого и отдаленного периодов у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с оценкой риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе построения кривых Каплана-Майера и дерева решений.

С помощью регрессионного анализа Кокса разработаны математические модели для индивидуального прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в остром и отдаленном периодах у больных ИМ без

ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с проведением валидации разработанных моделей на независимой выборке.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлены статистически значимо более высокие уровни ВСиНММ, ОП в плазме крови и эритроцитах, расчетные индексы и коэффициенты у больных ИМ+ХОБЛ, как по сравнению с соматически здоровыми лицами, так и при ИМ и ХОБЛ в виде мононозологий. Статистически значимые различия уровней ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах получены в подгруппах с наличием осложнений в остром периоде ИМ. Уровни ВСиНММ и ОП в моче снижались у больных ИМ+ХОБЛ.

2. У больных ИМ+ХОБЛ наиболее значимыми были: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) и индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК).

3. Установлено увеличение уровней маркеров воспаления во всех группах наблюдения, особенно у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ, что подтверждает участие воспалительного процесса в патогенезе обоих заболеваний, особенно выраженное при острой коронарной патологии.

4. Установлено повышенное содержание в крови апоптотических (как на ранней, так и на поздней стадии) и некротизированных циркулирующих мононуклеаров у пациентов во всех группах наблюдения, особенно при ИМ+ХОБЛ.

5. Выделены фенотипы синдрома эндогенной интоксикации у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. При ИМ без ХОБЛ превалировал фенотип с отсутствием СЭИ (72,1%). Среди патологических фенотипов при ИМ без ХОБЛ преобладал некротически-воспалительный фенотип (23,3%), при ХОБЛ наиболее часто встречался гипоксически-воспалительный фенотип (62,5%). У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ имели место все фенотипы, доминирующими оказались гипоксически-воспалительный фенотип (53,3%) и

полимаркерно-ретенционный фенотип (36,9%). У пациентов с мононозологиями полимаркерно-ретенционный фенотип не встречался.

6. Предложено дерево решений для определения вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-anamнестических и клиничко-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ с помощью метода CHA₂D. Средний срок наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зависит от типа синдрома эндогенной интоксикации.

7. Разработаны модели для индивидуального прогнозирования наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от кластера синдрома эндогенной интоксикации, с учетом наличия осложнений острого периода ИМ и выраженности бронхообструкции.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научной деятельности ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Острый коронарный синдром – клинические особенности, патогенез, диагностика, прогноз», номер государственной регистрации АААА-А17-117102450025-4 от 24.10.2017.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для достижения цели и решения поставленных задач произведено обследование репрезентативных выборок пациентов с использованием современных и информативных клинических и лабораторно-инструментальных методов. Об-

работка и анализ результатов производились с использованием современных статистических методов, соответствующих задачам исследования и характеру исходных данных.

Степень достоверности и апробация работы

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого экспериментального материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяется использованием критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, применением современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Основные положения диссертации представлены на: III научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2018 г.), VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Андижан, 2019), XIV национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2020 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020 г.), XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2020 г.), конференции, посвященной 25-летию постоянного нейтралитета Туркмени-

стана (Ашхабад, 2020 г.), 69-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Липецк, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 2022 г.), XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2022 г.), 17-м Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022 г.), Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования» (Самарканд, 2023 г.) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, в том числе 19 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Личный вклад автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования: выполнен аналитический обзор литературы; разработан дизайн исследования; проведены обработка медицинской документации, отбор и клиническое обследование больных; принято участие в проведении инструментальных исследований, подготовке биологического материала к лабораторным исследованиям; выполнена статистическая обработка результатов исследования; проведены анализ и интерпретация полученных данных; сформулированы научные выводы, положения, выносимые на защиту; предложены практические рекомендации. Доля участия автора в выборе научно-методологических подходов

и формировании дизайна исследования – 100%, обследовании пациентов и получении первичного материала – 85%, анализе и обобщении полученных данных – 100%.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационного исследования изложен на 292 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 30 рисунками, 98 таблицами и 5 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, материалов и методов исследования, одиннадцати глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы представлен 284 источниками, из которых 182 – российских и 102 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено по плану научных исследований ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета, в ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Приволжская районная больница» (г. Астрахань). Настоящая работа представляет собой наблюдательное (обсервационное) комбинированное исследование: кросс-секционное (поперечное) и когортное проспективное. Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Для решения поставленных задач обследовано 539 человек. Было выделено 4 группы наблюдения:

- Основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (ИМ+ХОБЛ) (n=195);
- Группа сравнения 1 – пациенты с ИМ без ХОБЛ (n=130);
- Группа сравнения 2 – пациенты с ХОБЛ (n=104);

- Контроль – лица без соматической патологии (n=110).

В основную группу вошли пациенты с диагнозом «Острый коронарный синдром», которым при поступлении в отделение был выставлен диагноз ИМ, а в качестве сопутствующего заболевания имелась ХОБЛ. При постановке диагноза и назначении терапии опирались на современные клинические рекомендации – «4-е Универсальное определение инфаркта миокарда» (2018, 2020 гг.), «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации», «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации».

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с основополагающим документом «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких».

Группа сравнения 1 (больные ИМ без ХОБЛ) была сформирована из числа госпитализированных за тот же период больных с ИМ, но не имевших диагноза ХОБЛ.

Группу сравнения 2 (больные ХОБЛ) составили больные с ХОБЛ вне обострения.

Группа контроля была представлена соматически здоровыми лицами.

Критериями включения являлись: ИМ I типа, подтвержденный документально, независимо от наличия или отсутствия подъема сегмента ST; наличие ХОБЛ стабильного течения, определяемой по результатам анамнеза и подтвержденной результатами спирографического исследования в амбулаторной карте (при этом последняя спирометрия проводилась в течение 6 месяцев до момента данной госпитализации); документально подтвержденное согласие участвовать в исследовании и соблюдать врачебные рекомендации (комплаентность); отсутствие иной значимой соматической патологии на момент обследования, способной оказать влияние на результаты исследования.

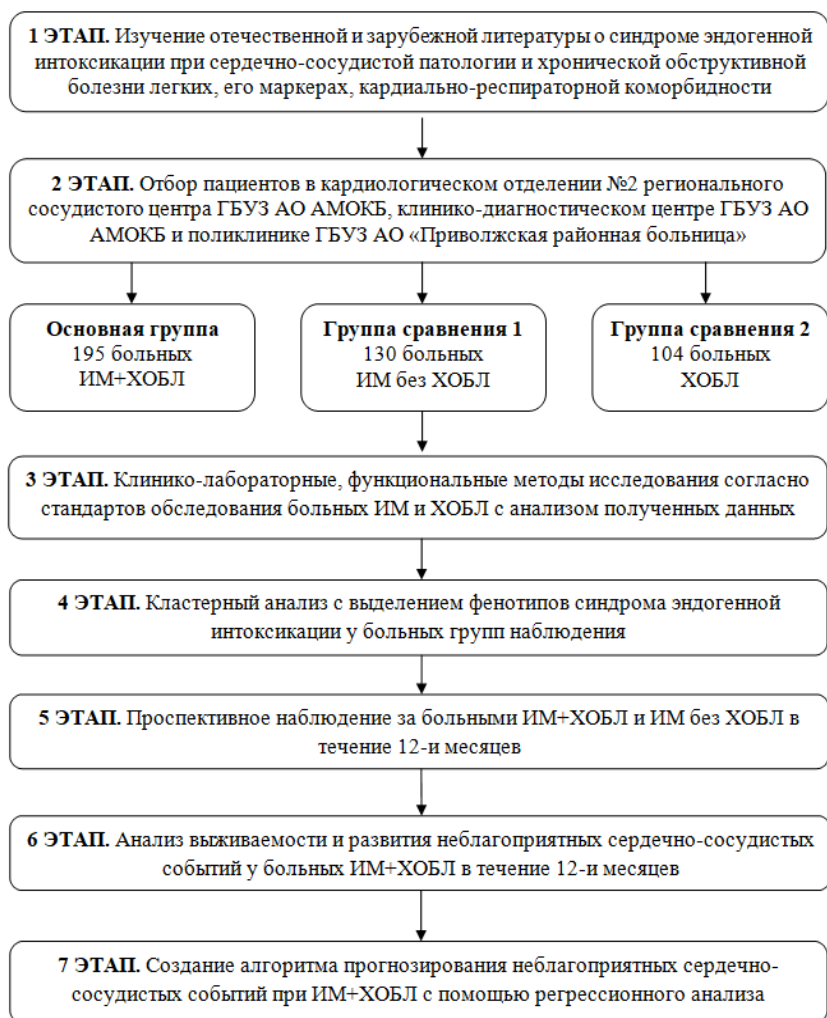


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями невключения явились: ИМ II-V типа; перенесенный ранее ИМ; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; заболевания бронхолегочной системы, кроме ХОБЛ; сахарный диабет; артериальная гипертензия выше 2-й стадии; стенокардия напряжения выше II функционального класса в анамнезе, диффузные заболевания соединительной ткани; острый инфекционный процесс; онкопатология; психические заболевания; значительное снижение когнитивных способностей.

Все пациенты с ИМ поступали в первые 12 часов от момента начала заболевания. Тромболитическая терапия больным не проводилась, так как время от момента постановки диагноза до введения проводника в инфаркт-связанную артерию во всех случаях не превышало 2-х часов. По результатам коронароангиографии (КАГ) у больных ИМ без ХОБЛ однососудистое поражение отмечалось у 71 человека (54,6%), многососудистое – у 59 (45,4%). Среди больных ИМ+ХОБЛ однососудистое поражение наблюдалось у 50 человек (25,6%), поражение 2-х и более КА – у 145 (74,4%) ($p<0,001$).

В группе больных ИМ без ХОБЛ у 98-и человек (75,4%) ИМ протекал без осложнений, 32 (24,6%) имели осложненное течение ИМ. Среди больных ИМ+ХОБЛ это соотношение составило 111 человек (56,9%) против 84 человек (43,1%) соответственно ($p<0,001$).

Следует отметить, что среди пациентов с ИМ без ХОБЛ у 8 (6,2%) человек имелось более одного осложнения: нарушение ритма в сочетании с острой сердечной недостаточностью (ОСН) Killip III – 5 человек, нарушение ритма в сочетании с ОСН Killip IV – 2 человека, нарушение ритма в сочетании с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) – 1 человек.

Среди пациентов с ИМ+ХОБЛ более одного осложнения имели 23 человека (11,8%): нарушение ритма в сочетании с ОСН Killip III – 14 человек, нарушение ритма в сочетании с ОСН Killip IV – 5 человек, нарушение ритма в сочетании с

ТЭЛА – 4 человека. Таким образом, обращали на себя внимание более высокий удельный вес осложненного течения в группе ИМ+ХОБЛ, а также более частая встречаемость у больных ИМ+ХОБЛ нескольких осложнений одновременно.

При наличии многососудистого поражения КА во время стационарного лечения больным проводилось телемедицинское консультирование в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России (г. Астрахань) с решением вопроса о проведении планового аортокоронарного шунтирования.

Специальные методы исследования включали:

- определение уровней молекул средней массы: ВСиНММ и ОП в плазме, эритроцитах и моче методом спектрофотометрии;

- расчет гематологических индексов клеточной реактивности (лейкоцитарный, ядерный, сдвига лейкоцитов крови, лимфоцитарный, нейтрофильно-лимфоцитарный, резистентности организма);

- определение удельного веса циркулирующих аннексин V мононуклеаров на разных стадиях апоптоза методом проточной цитофлуориметрии;

- определение уровней маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты;

- определение уровней маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, лактоферрин) методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением и иммуноферментного анализа.

Наблюдение за пациентами включало:

- ежемесячные телефонные контакты с получением ответов на вопросы, призванные оценить наступление клинически значимых для данного исследования исходов;

- работу в РИАМС «ПроМед».

Персональные данные и результаты обследования вносились в специально разработанные карты.

В качестве неблагоприятных исходов учитывали повторный ИМ, инсульт, летальный исход вследствие кардиальных причин. Совокупность указанных больших сердечно-сосудистых событий объединилась в нашем исследовании в комбинированную конечную точку (ККТ).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Во всех случаях распределение было отличным от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 - Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения данных в двух независимых группах применен критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Сравнение процентных долей при анализе таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), относительного риска (ОР) и оценкой силы связи по значению коэффициента V Крамера. Корреляция между непрерывными значениями проводилась при помощи коэффициента Спирмена. Для группировки изученных показателей с целью формирования вариантов СЭИ был применен двухэтапный кластерный анализ, для определения типа СЭИ – метод мультиномиального дискриминантного анализа. При анализе выживаемости анализировались таблицы дожития. Временная зависимость наступления ККТ оценивалась методом Каплана-Майера. Статистическая значимость связи наступления ККТ с факторами оценивалась при помощи лог-ранк-критерия Манталя-Кокса.

Разработка математической модели прогнозирования риска развития ККТ проводилась с помощью построения дерева решений методом CHAID и регрессионной модели Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе нашего исследования мы изучили основные маркеры СЭИ.

Во всех группах наблюдения были выявлены статистически значимо более высокие уровни ВСиНММ и ОП по сравнению с контролем, как в плазме, так и в эритроцитах, с максимальными значениями в группе больных ИМ+ХОБЛ (таблица 1). Уровень ВСиММ и ОП в моче снижался только в группе больных ИМ+ХОБЛ, что свидетельствует о нарушении элиминации у них эндотоксинов.

Таблица 1 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови в группах наблюдения

Показатель	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	25,29 [21,54; 33,71] $p_1 < 0,001$	9,86 [7,5; 19,88] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	14,32 [9,32; 29,18] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	0,92 [0,69; 1,44] $p_1 < 0,001$	0,52 [0,27; 0,69] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,69 [0,38; 1,55] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой контроля, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ИМ без ХОБЛ.

Изучаемые нами индексы клеточной реактивности менялись разнонаправленно: ЛИИ, НЛИ и ИСЛК были более высокими, а ЛИ и ИРО – более низкими по сравнению со значениями в группе контроля (таблица 2).

Наиболее выраженные изменения исследуемых индексов отмечались в группе больных ИМ+ХОБЛ, что, по нашему мнению, свидетельствует об усугубляющем влиянии ХОБЛ на развитие системно-воспалительной реакции при ИМ.

Таблица 2 – Индексы клеточной реактивности в группах наблюдения

Индекс	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)	p
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,33 [1,78; 2,85] $p_1=0,003$	2,1 [1,6; 2,6] $p_1=1,0$, $p_2=0,135$	2,1 [1,6; 2,4] $p_1=1,0$, $p_2=0,013$, $p_3=1,0$	0,001
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,33 [0,25; 0,44]	0,18 [0,14; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,473
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,33 [0,25; 0,44] $p_1<0,001$	0,37 [0,27; 0,52] $p_1=0,255$, $p_2=0,175$	0,4 [0,3; 0,5] $p_1=1,0$, $p_2=0,027$, $p_3=1,0$	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,13 [2,41; 4,22] $p_1<0,001$	2,84 [1,99; 3,75] $p_1=0,358$, $p_2=0,092$	2,78 [1,9; 3,79] $p_1=1,0$, $p_2=0,003$, $p_3=1,0$	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	3,09 [2,46; 4,0] $p_1<0,001$	2,73 [2,24; 3,45] $p_1<0,001$, $p_2=0,144$	2,24 [1,57; 2,85] $p_1=1,0$, $p_2<0,001$, $p_3<0,001$	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	9,91 [6,2; 16,39] $p_1=0,519$	8,96 [5,78; 14,85] $p_1=0,132$, $p_2=1,0$	7,9 [5,76; 14,1] $p_1=0,005$, $p_2=0,228$, $p_3=1,0$	0,008

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 4-х групп, p_1 – с группой контроля, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ИМ без ХОБЛ.

Нами выявлено уменьшение содержания здоровых и увеличение апоптотических и некротических клеток во всех группах наблюдения, кроме контрольной (таблица 3). Максимальная выраженность апоптоза наблюдалась у больных ИМ+ХОБЛ.

Таблица 3 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	91,2 [84,6-94,5] $p_1 < 0,001$	94,4 [93,0-95,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	94,9 [92,3-96,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	7,5 [4,4-13,2] $p_1 < 0,001$	5,0 [3,1-6,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,7 [3,7-7,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)	1,5 [0,9-2,2]	7,2 [4,0-11,8] $p_1 < 0,001$	4,4 [3,0-5,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,3 [3,0-6,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)	0,1 [0-0,4]	0,7 [0,3-1,6] $p_1 < 0,001$	0,4 [0,1-0,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,5 [0,3-0,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_3 = 1,0$
Погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	1,1 [0,6-1,6] $p_1 < 0,001$	0,7 [0,3-1,1] $p_1 = 0,739$ $p_2 < 0,001$	0,7 [0,5-1,4] $p_1 = 1,0$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,654$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ, p_3 – с больными ИМ без ХОБЛ.

На рисунке 2 представлены гистограммы, отражающие распределение апоптотических и жизнеспособных клеток. Удельный вес клеток на ранней стадии апоптоза у больного с ИМ без ХОБЛ статистически значимо больше, чем у обследованного контрольной группы, а наиболее высок – у больного ИМ+ХОБЛ.

У больных ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов были статистически значимо более высокими, а уровни маркеров антиоксидантной защиты – статистически значимо более низкими по сравнению с контролем (таблица 4).

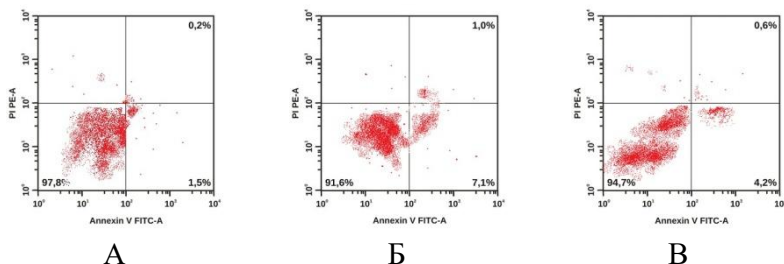


Рисунок 2 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD. А – здоровый обследованный, Б – больной ИМ+ХОБЛ, В – больной ИМ без ХОБЛ

У больных ИМ без ХОБЛ уровни маркеров антиоксидантной защиты были статистически значимо ниже, чем у больных ХОБЛ. Наиболее высокие уровни продуктов перекисного окисления липидов и белков и низкие – антиоксидантной защиты наблюдались в группе больных ИМ+ХОБЛ.

Таблица 4 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	6,72 [4,63;9,55] $p_1 < 0,001$	4,72 [4,38; 5,66] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,2 [4,02; 6,88] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	192,67 [96,55; 315,48] $p_1 < 0,001$	100,07 [81,57; 274,45] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	110,05 [72,08; 192,69] $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,449$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,038 [0,018; 0,074]	0,064 [0,038; 0,074] $p_1 < 0,001$	0,106 [0,06; 0,152] $p_1 = 0,05$

		$p_1 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,012$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	0,93 [0,48; 1,53] $p_1 < 0,001$	1,45 [0,84; 2,23] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,53 [1,14; 2,61] $p_1 = 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,131$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ, p_3 – с больными ИМ без ХОБЛ.

Уровни высокочувствительного СРБ и лактоферрина были повышены во всех группах наблюдения по сравнению с контролем. Наиболее высокие уровни отмечены у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ (таблица 5).

Таблица 5 – Уровни маркеров воспаления в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	6,14 [2,14; 10,2] $p_1 < 0,001$	4,92 [1,94-8,67] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,139$	1,86 [0,82; 4,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1727 [1132,5; 2295,5] $p_1 < 0,001$	1717 [925; 2213] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,467$	1463 [836,5; 2170] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,67$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ, p_3 – с больными ИМ без ХОБЛ.

При помощи кластерного анализа лабораторных, клинических и инструментальных показателей нами были выделены фенотипы СЭИ. Доля первого составляла 16,8%, второго – 11%, третьего – 40,7%, четвертого – 31,5%.

Первый фенотип характеризовался статистически значимо наиболее высокими показателями маркеров воспаления, апоптоза, оксидативного стресса и низкой сатурацией кисло-

рода крови. Принципиальным отличием его было нарушение функции почек. Он обозначен нами как «Полимаркерно-ретенционный фенотип». У больных ИМ+ХОБЛ при полимаркерно-ретенционном фенотипе в большинстве случаев имел место Q-образующий ИМ (91,7%) с подъемом сегмента ST (83,3%), множественное поражение КА (90,3%) и осложненное течение ИМ (100%). Наиболее часто встречалось трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ (41,7%), типичный клинический вариант ИМ (76,4%). У 92% лиц с данным фенотипом отмечалась тахикардия, у 44% – нарушения ритма и проводимости.

Второй фенотип характеризовался высокими значениями маркеров перекисного окисления липидов и белков при низком значении маркеров антиоксидантной защиты. Такая дискордантность характерна для острых патологических состояний, когда еще не запущен каскад адаптационных процессов. Умеренно выраженный эндотоксикоз, дисбаланс про- и антиоксидантов в сочетании с воспалительной реакцией позволили нам обозначить данный фенотип как «Некротически-воспалительный». Наличие Q-образующего ИМ (62,5%), элевация сегмента ST при поступлении (50%), многососудистое поражение КА (62,5%) и наличие осложнений в остром периоде (50%) при данном фенотипе наблюдались в половине случаев. Доминировало трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ (81,3%). Наиболее часто встречалась типичная клиника заболевания (87,6%). Тахикардия и нарушения сердечного ритма встречались менее чем у половины больных (43,8% и 31,3% соответственно).

В третьем фенотипе уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков были повышены, однако статистически значимо ниже, чем во втором. Уровни маркеров антиоксидантной защиты, хотя и были снижены, все же статистически значимо превышали значения во втором фенотипе. Это характерно для хронического воспалительного процесса, когда в ответ на активацию процессов перекисного окисления

включаются механизмы антиоксидантной защиты. Сочетание признаков умеренно-выраженных воспаления и апоптоза, гипоксии и особенности состояния перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты позволили обозначить данный фенотип как «Гипоксически-воспалительный».

Q-образующий ИМ (66,3%), элевация сегмента ST при поступлении (56,7%), многососудистое поражение КА (66,3%), осложненное течение ИМ (51%) наблюдались при гипоксически-воспалительном фенотипе в половине случаев. По этим признакам данный фенотип был аналогичен некротически-воспалительному фенотипу. Следует отметить, что при этом фенотипе чаще, чем при других, встречался астматический вариант ИМ (9,6%).

В 4-м фенотипе значения всех показателей не выходили за рамки референсных и были идентичны значениям в группе контроля. Это позволило обозначить данный фенотип как «Отсутствие СЭИ». Здесь преобладал ИМ без зубца Q (66,7%) и без элевации сегмента ST (66,7%), а поражение КА было однососудистым (66,7%). Осложнения острого периода ИМ отсутствовали в 100% случаев. Клиническая симптоматика ИМ была типичной (100%), тахикардии и нарушений сердечного ритма не наблюдалось.

С целью определения фенотипа СЭИ нами был осуществлен дискриминантный анализ. Дискриминантная модель представляет собой систему из уравнений.

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times X_{КЭ} - 0,133 \times X_{Рапопт} + 0,017 \times X_{МДА} + 0,011 \times X_{АОРР} + 1,202 \times X_{СОД} + 1,28 \times X_{ОАС} - 0,002 \times X_{СРБ} - 0,089 \times X_{сат} + 0,364 \times X_{ЛИИ} - 0,005 \times X_{креат}$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times X_{КЭ} + 0,156 \times X_{Рапопт} + 0,054 \times X_{МДА} + 0,006 \times X_{АОРР} - 0,622 \times X_{СОД} + 1,631 \times X_{ОАС} + 0,294 \times X_{СРБ} + 0,079 \times X_{сат} + 0,814 \times X_{ЛИИ} + 0,007 \times X_{креат}$$

где:

F1 – значение дискриминантной функции 1;

F2 – значение дискриминантной функции 2;

$X_{КЭ}$ – коэффициент элиминации; $X_{Рапопт}$ – удельный вес мононуклеаров в раннем апоптозе (%); $X_{МДА}$ – малоновый диальдегид (мкмоль/мл); $X_{АОРР}$ – продукты глубокого окисления белков (мкмоль/л); $X_{СОД}$ – общая супероксиддисмутаза (у.е./мл); $X_{ОАС}$ – общий антиоксидантный статус (ммоль/л); $X_{СРБ}$ – высокочувствительный СРБ (мг/л); $X_{сат}$ – сатурация крови кислородом (%); $X_{ЛИИ}$ – лейкоцитарный индекс интоксикации; $X_{креат}$ – уровень креатинина (мкмоль/л).

Для более точной и наглядной классификации пациентов по предполагаемым кластерам была построена территориальная карта (рисунок 3).

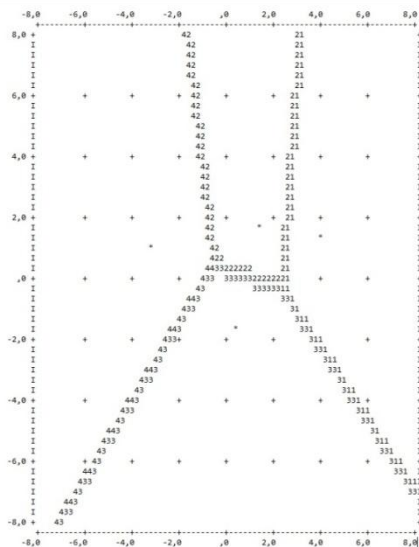


Рисунок 3 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больных с ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ к кластеру СЭИ

Алгоритм использования территориальной карты следующий. После расчета значений дискриминантных функций $F1$ и $F2$, исходя из значений изученных показателей, с помощью уравнений определяется положение точки на территориальной карте с координатами ($F1$; $F2$). При ее нахождении в

правом секторе делается предположение о принадлежности к 1-му кластеру, в верхнем секторе – ко 2-му кластеру, в нижнем секторе – к 3-му кластеру, в левом секторе – о принадлежности к 4-му кластеру.

ДЧ при прогнозировании принадлежности к 1-му кластеру (полимаркерно-ретенционный) составила 97,2% (70 случаев из 72), при прогнозировании принадлежности ко 2-му кластеру (некротически-воспалительный) – 80,9% (38 случаев из 47), при прогнозировании принадлежности к 3-му кластеру (гипоксически-воспалительный) – 93,1% (163 случаев из 175), к 4-му кластеру (отсутствие СЭИ) – 95,6% (129 случаев из 135).

В дальнейшем мы определили частоту встречаемости фенотипов СЭИ в группах наблюдения (рисунок 4).

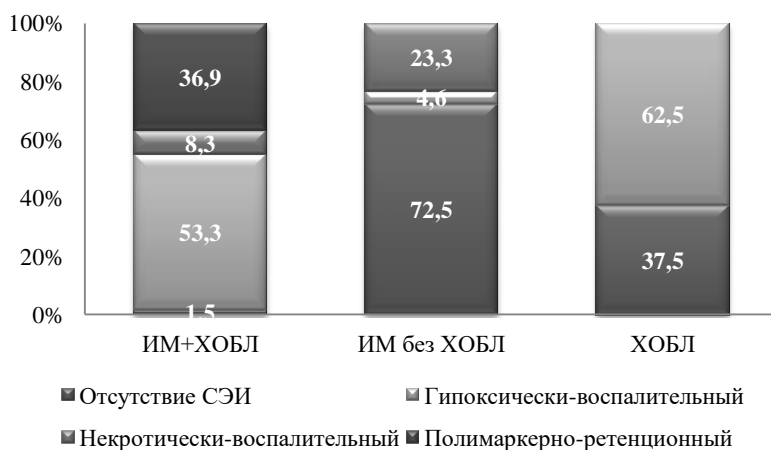


Рисунок 4 – Частота встречаемости различных фенотипов среди больных ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ

У больных ИМ+ХОБЛ имели место все фенотипы. Фенотип с отсутствием СЭИ в группе больных ИМ+ХОБЛ встречался лишь в 1,5% случаев, а доминирующим оказался гипоксически-воспалительный фенотип (53,3%). Полимаркерно-ретенционный фенотип, который не встречался у па-

циентов с мононозолиями, имел место у трети больных данной группы (36,9%).

Среди больных ИМ без ХОБЛ превалировал фенотип с отсутствием СЭИ (72,1%). Среди больных ХОБЛ наиболее часто встречался гипоксически-воспалительный фенотип (62,5%).

Нами были проанализированы итоги 12-месячного наблюдения за больными ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. В процессе 12-месячного наблюдения в группе больных ИМ без ХОБЛ было цензурировано 11 человек, в группе больных ИМ+ХОБЛ – 19 человек (по причинам некорректных данных в медицинской карте пациента, смены места жительства пациента или некомплаентности). У больных ИМ+ХОБЛ годовая летальность от состояний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, наблюдалась вдвое чаще, чем у больных ИМ без ХОБЛ (таблица 6). Также отмечалась тенденция к более частому развитию повторного ИМ.

Таблица 6 – Исходы 12-месячного наблюдения за больными ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

Исходы	ИМ+ХОБЛ , n=176	ИМ без ХОБЛ, n=119	p	ОШ; 95% ДИ
Летальность от кардиальных причин, n (%)	36 (20,5)	13 (10,9)	0,038	2,1; 1,06-4,15 Краммер 0,126
Повторный ИМ с нелетальным исходом, n (%)	23 (13,1)	7 (5,9)	0,051	
Инсульт, n (%)	8 (4,5%)	2 (1,7)	0,325	
Летальность от некардиальных причин, n (%)	11 (6,3%)	4 (3,4)	0,418	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий с группой больных ИМ+ХОБЛ.

При этом на отдельных этапах наблюдения частота летальных исходов характеризовалась тенденцией к более высоким показателям в группе больных ИМ+ХОБЛ, но не достигала статистической значимости (таблица 7).

Таблица 7 – Анализ летальности от кардиальных причин за 12 месяцев в группах наблюдения

Виды летальности	ИМ+ХОБЛ n=176	ИМ без ХОБЛ n=119	p	ОШ; 95% ДИ
Общая, n (%)	36 (20,5)	13 (10,9)	p=0,038	2,1; 1,06-4,15 Кramer 0,126
Внутригоспитальная, n (%)	20 (11,4)	9 (7,6)	p=0,324	
Досуточная, n (%)	11 (6,3)	5 (4,2)	p=0,602	
Постсуточная, n (%)	9 (5,1)	4 (3,4)	p=0,572	
Постстационарная, n (%)	16 (9,1)	4 (3,4)	p=0,061	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении с группой больных ИМ+ХОБЛ.

Ни по одной из причин летальных исходов нами не было выявлено статистически значимых отличий, хотя следует отметить отчетливую тенденцию к более частой встречаемости ОСН выраженных стадий (Killip III-IV) и декомпенсации ХСН у больных ИМ+ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ (рисунок 5).

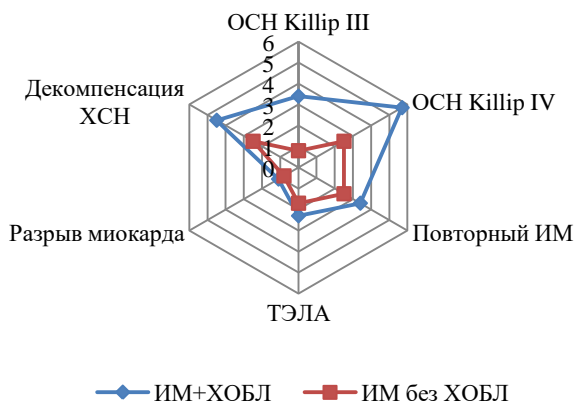


Рисунок 5 – Структура летальности от кардиальных причин у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

В структуре летальности от некардиальных причин статистически значимых различий не выявлено (рисунок 6).

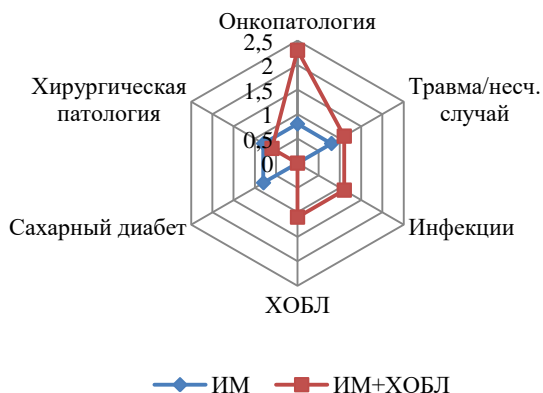


Рисунок 6 – Структура летальности от некардиальных причин у больных с ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

В связи с тем, что летальность от кардиальных причин, повторный ИМ и инсульт имеют этиопатогенетическую взаимосвязь, мы объединили их в комбинированную конечную точку. Частота развития ККТ была статистически значимо более высокой в группе больных ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$). Шансы развития ККТ среди больных ИМ+ХОБЛ были выше в 2,7 раза (95% ДИ: 1,56-4,72), по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ (рисунок 7).

Мы проанализировали частоту развития ККТ среди больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при различных фенотипах СЭИ (рисунок 8).

Наибольшая частота достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ отмечалась при некротически-воспалительном фенотипе (77,3%). В группе больных ИМ+ХОБЛ доминирующим по частоте развития ККТ оказался полимаркерно-ретенционный фенотип – здесь она развивалась у 55% больных.

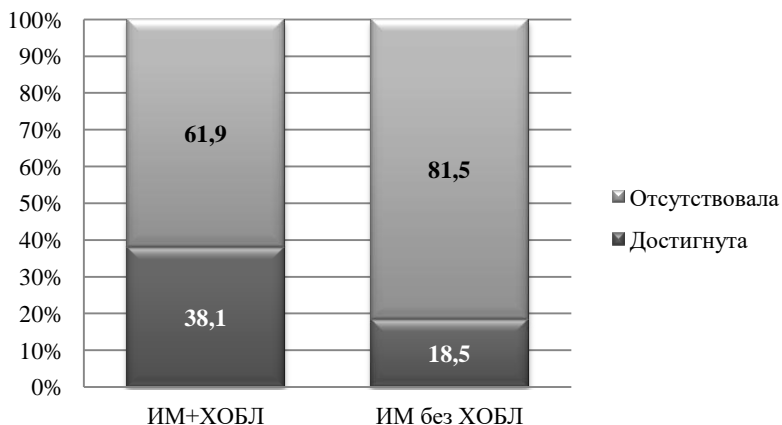


Рисунок 7 – Частота развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

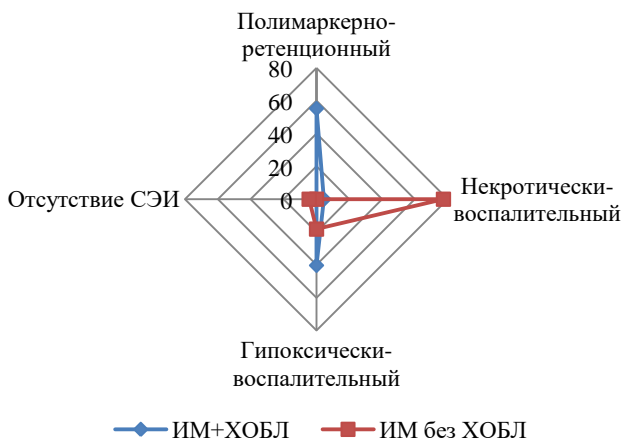
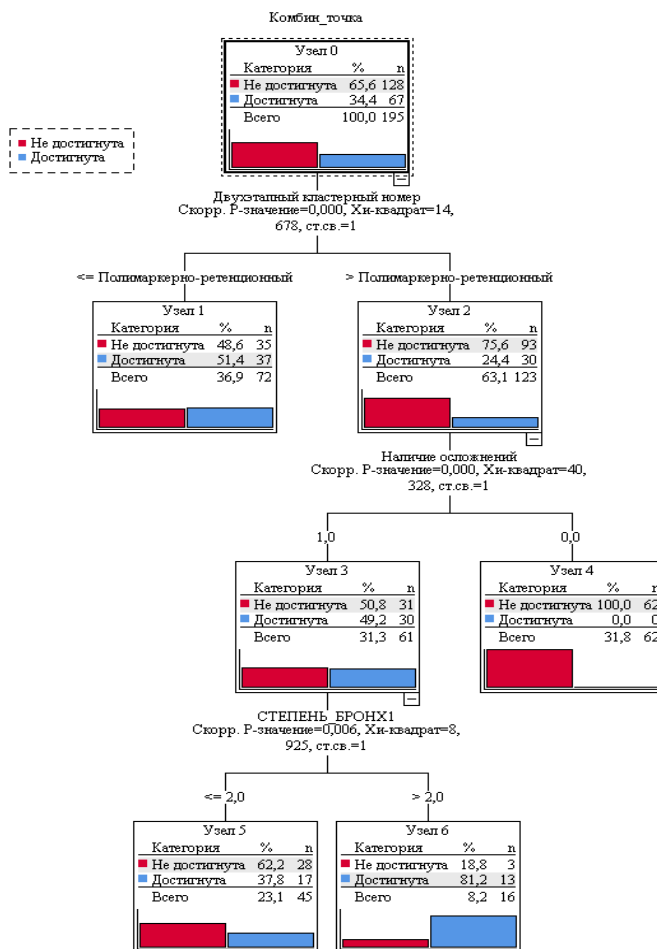


Рисунок 8 – Частота развития ККТ среди больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при различных фенотипах

Нами было построено дерево решений для определения вероятности наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения (рисунок 9).



ККТ в полтора раза. Остальные фенотипы проявили себя как гораздо более благоприятные с точки зрения вероятности развития ККТ. Так, при отсутствии осложнений ККТ при данных фенотипах не развивалась совсем (узел 4). В случае наличия осложнений острого периода ИМ при данных фенотипах, даже при невыраженной бронхообструкции, ККТ была достигнута у 38% больных (узел 5).

Наиболее сильно увеличивалась вероятность развития ККТ при наличии некротически-воспалительного, гипоксически-воспалительного фенотипов или фенотипа с отсутствием СЭИ в сочетании с осложненным течением острого периода ИМ и выраженной бронхообструкцией (III-IV степени). В этом случае вероятность развития ККТ в 2,4 раза превышала соответствующий показатель в общей выборке (узел 6).

Нами была определена вероятность достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ и у больных ИМ+ХОБЛ с помощью кривых Каплана-Майера (рисунок 10).

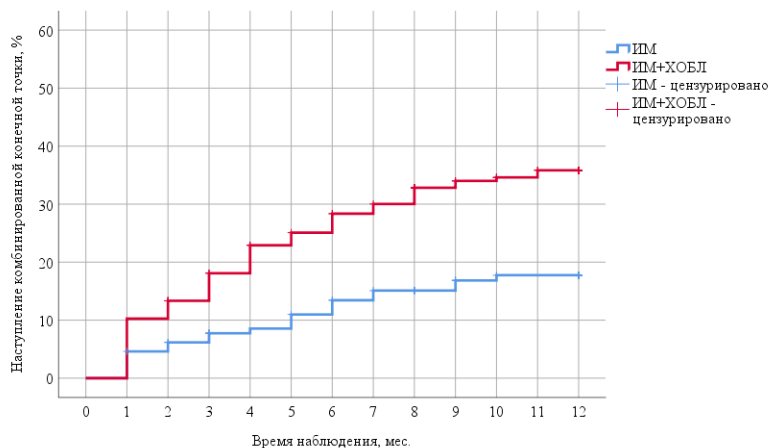


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие вероятность достижения ККТ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ составил $9,1 \pm 0,3$ месяцев (95% ДИ: 8,6-9,7). Средний срок наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ составил $10,7 \pm 0,28$ месяцев (95% ДИ: 10,1-11,2).

Также нами была оценена зависимость вероятности наступления ККТ от фенотипа СЭИ в группе больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса (рисунок 11).

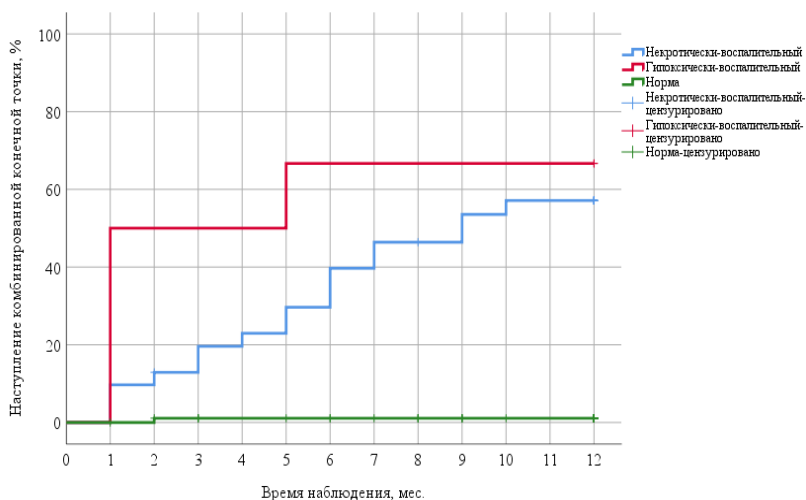


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие вероятность достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от фенотипа

Медиана срока достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ при гипоксически-воспалительном фенотипе составила $9,0 \pm 2,1$ месяцев (95% ДИ 4,9-13,1), при гипоксически-воспалительном – 1,0 месяц, при фенотипе с отсутствием СЭИ – достигнуто не было.

На рисунке 12 представлена вероятность достижения ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от фенотипа. Наглядно видно, что вероятность наступления ККТ при полимаркерно-ретенционном фенотипе была максимальной. При фенотипе с отсутствием СЭИ ККТ не наступала.

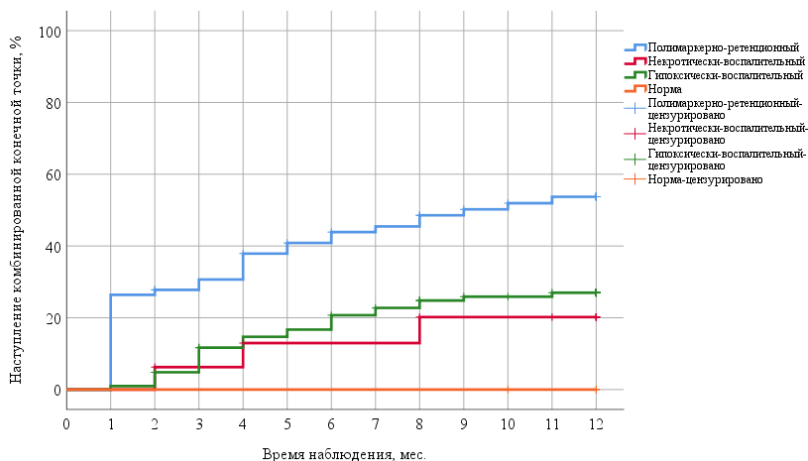


Рисунок 12 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие вероятность достижения ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от фенотипа

Итогом нашей работы стало создание методом регрессии Кокса двух математических моделей для индивидуального прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ в зависимости от типа СЭИ и клинико-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ.

В качестве значимых предикторов в модель прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ вошли фенотип СЭИ и наличие осложнений острого ИМ (рисунок 13).

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{\text{ФНЕКР}} + 4,9 \times X_{\text{ФГИП}} + 1,143 \times X_{\text{ОСЛ}})$$

где:

$h_i(t)$ – риск наступления ККТ у i -го пациента (в %),

$h_0(t)$ – базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов (в %),

$X_{\text{ФНЕКР}}$ – некротически-воспалительный фенотип (1 – наличие, 0 – отсутствие)

$X_{\text{ФГИП}}$ – гипоксически-воспалительный фенотип (1 – наличие, 0 – отсутствие)

Рисунок 13 – Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития ККТ у больных ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Нами было установлено, что наличие некротически-воспалительного фенотипа увеличивает риск наступления ККТ в 5,8 раз по сравнению с больными с отсутствием СЭИ, наличие гипоксически-воспалительного фенотипа увеличивает данный риск в 13,3 раза, при наличии осложнений риск увеличивается в 3,1 раза (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристики предикторов модели прогнозирования развития ККТ у больных ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Предиктор	ОР; 95% ДИ	p
Некротически-воспалительный фенотип	5,79; 3,67-8,87	<0,001
Гипоксически-воспалительный фенотип	13,33; 5,15-17,4	<0,001
Наличие осложнений	3,14; 1,17-8,4	0,023

Примечание: p – статистическая значимость влияния предиктора.

В модель прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ вошли фенотип СЭИ и выраженность бронхообструкции (рисунок 14).

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (1,23 \times X_{\text{СТБРОНХ3}} + 1,895 \times X_{\text{СТБРОНХ4}} - 1,392 \times X_{\text{ФНЕКР}} - 0,552 \times X_{\text{ФГИП}} - 11,998 \times X_{\text{ФОТСУТ}})$$

где:

$h_i(t)$ – риск наступления ККТ у i -го пациента (в %),

$h_0(t)$ – базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов (в %),

$X_{\text{СТБРОНХ3}}$ – III степень бронхообструкции (1 – наличие, 0 – отсутствие);

$X_{\text{СТБРОНХ4}}$ – IV степень бронхообструкции (1 – наличие, 0 – отсутствие);

$X_{\text{ФНЕКР}}$ – некротически-воспалительный фенотип (1 – наличие, 0 – отсутствие)

$X_{\text{ФГИП}}$ – гипоксически-воспалительный фенотип (1 – наличие, 0 – отсутствие)

Рисунок 14 – Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Установлено, что в сравнении со II-й степенью бронхообструкции наличие III степени бронхообструкции увеличивает вероятность наступления ККТ в 3,4 раза, а наличие IV степени бронхообструкции – в 6,7 раз (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики предикторов модели прогнозирования развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Предиктор		HR; 95% ДИ	p
Степень бронхообструкции	III	3,42; 1,99-5,87	<0,001*
	IV	6,65; 2,48-17,81	<0,001*
Фенотип	Некротически-воспалительный	0,248; 0,073-0,848	0,026
	Гипоксически-воспалительный	0,576; 0,341-0,973	0,039
	Отсутствие СЭИ	0	0,962

Примечание: p – статистическая значимость влияния предиктора.

Наличие полимаркерно-ретенционного фенотипа в 5 раз (1/0,2) увеличивает вероятность наступления ККТ в сравнении с некротически-воспалительным фенотипом и в 2 раза (1/0,5) – в сравнении с гипоксически-воспалительным.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных ИМ+ХОБЛ уровни ВСиНММ, ОП в плазме крови и эритроцитах, а также расчетные гематологические индексы статистически значимо выше как по сравнению с соматически здоровыми лицами, так и с больными ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ в виде мононозологий. Уровни ВСиММ и ОП в моче снижались у больных ИМ+ХОБЛ.

2. При анализе расчетных гематологических индексов клеточной реактивности у больных ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ показательными стали лейкоцитарный, нейтрофильно-лимфоцитарный индексы и индекс сдвига лимфоцитов крови. Индексы были статистически значимо выше при осложненном течении ИМ.

3. Установлено повышение уровней маркеров воспаления во всех группах наблюдения. Обнаружена зависимость выраженности воспалительного ответа от объема поражения сердечной мышцы при ИМ и от степени бронхообструкции ХОБЛ.

4. Выявлено повышенное содержание в крови апоптотических клеток, как на ранней, так и на поздней стадии апоптоза, особенно выраженное при ИМ+ХОБЛ. Выраженность апоптотического процесса у больных ИМ зависела от наличия зубца Q на ЭКГ, многососудистого поражения КА, развития осложнений в остром периоде, у больных ХОБЛ – от степени бронхообструкции.

5. Установлено, что «оксидативный стресс» у больных ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ характеризуется высокой частотой дисбаланса в системе «перекисное окисление белков, липидов – антиоксидантная защита». Наиболее выраженный дисбаланс продуктов перекисаации липидов, белков и антиоксидантной защиты наблюдался в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. Показатель сатурации крови кислородом снижался с нарастанием выраженности бронхообструкции.

6. У больных ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ было установлено наличие нарушения функции почек (клиренс креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации). Статистически значимые нарушения отмечены у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ.

7. Кластеризация больных во всех группах наблюдения по показателям синдрома эндогенной интоксикации позволила выделить полимаркерно-ретенционный, некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный кластеры и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Построена территориальная карта, позволяющая стратифицировать больных на раннем этапе наблюдения.

8. Доказано, что у больных ИМ+ХОБЛ годовая летальность наблюдалась вдвое чаще, чем у больных ИМ без ХОБЛ (20,5% и 10,9% соответственно), чаще развивался повторный ИМ, острая сердечная недостаточность выраженных стадий (Killip III-IV) и декомпенсация ХСН. Дерево решений (метод CHAID) позволяет определять вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения.

9. Предложенные валидизированные модели позволяют прогнозировать вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-и месяцев наблюдения.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать для оценки выраженности апоптотической дисфункции внедрение в лабораторную практику исследования удельного веса циркулирующих аннексин V мононуклеаров на разных стадиях апоптоза у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

2. С целью идентификации наличия и типа синдрома эндогенной интоксикации у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ рекомендовано определение следующих маркеров: КЭ, удельный вес лимфоцитов на ранней стадии апопто-

за, МДА, АОРР, СОД, ОАС, уровень высокочувствительного СРБ, сатурация крови кислородом, ЛИИ, уровень креатинина.

3. Рекомендовать использование в клинической практике модели для определения принадлежности больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ к патогенетическому кластеру СЭИ.

4. Рекомендовано в клинической практике использовать предложенные фенотипы больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от СЭИ: некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, полимаркерно-ретенционный, фенотип с отсутствием СЭИ.

5. Интегрировать в деятельность врачей практического звена здравоохранения применение дерева решений для оценки риска развития повторного нелетального ИМ, инсульта и летального исхода у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

6. Рекомендовано применение разработанных математических моделей для индивидуального прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ИМ в остром и отдаленном периодах у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ, что позволит осуществлять персонализированный терапевтический подход к ведению больных с ИМ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от сроков поступления в стационар / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова // **Астраханский медицинский журнал.** – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 73-81.

2. Интерлейкиновый профиль и индексы клеточной реактивности при респираторно-кардиальной коморбидности у

больных ХОБЛ / А.В. Наумов, **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.В. Сароянц // **ЭНИ Забайкальский медицинский вестник**. – 2020. – № 3. – С. 21-30.

3. Интегральные гематологические индексы интоксикации как маркеры осложненного течения инфаркта миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Терапия**. – 2021. – № 2. – С. 78-85.

4. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической болезни легких / А.В. Наумов, **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.В. Сароянц, Е.А. Полунина // **Медицинский вестник Юга России**. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 46-53.

5. Уровни показателей апоптоза у больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от времени развития ишемии миокарда / А.В. Наумов, **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.В. Сароянц, Е.А. Липницкая, Е.А. Полунина // **Терапия**. – 2021. – № 6. – С. 56-61.

6. Уровень молекул средней массы у больных с осложненным инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева** // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 9. – С. 17-23.

7. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Медицинский совет**. – 2022. – Том 16, № 17. – С. 106-115.

8. Уровни веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда с зубцом Q и без зубца Q на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, И.С. Белякова, Н.Ю. Перова // **Терапия**. – 2022. – Т. 8, № 10. – С. 53-62.

9. Анализ уровней аннексина V и цитокинового статуса у больных с острым инфарктом миокарда / А.В. Наумов, **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.В. Сароянц // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 19. – С. 33-38.

10. Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных ИМ на фоне ХОБЛ с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, О.А. Башкина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Вестник современной клинической медицины**. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 49-59.

11. Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2022. – Т. 7, № 6. – С. 34-44.

12. Фенотипирование больных инфарктом миокарда и частота развития жизнеугрожающих и фатальных событий / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, О.В. Цверкунова // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2021. – № 1. – С. 19-23.

13. Определение типа синдрома эндогенной интоксикации у больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Медицинский алфавит**. – 2023. – № 6. – С. 15-20.

14. Прогноз наступления значимых ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Вестник современной клинической медицины**. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 49-55.

15. Удельный вес циркулирующих мононуклеаров в раннем апоптозе у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Со-**

временные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3;
URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32578>

16. Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности / **Т.В. Прокофьева**, О.А. Башкина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.Л. Гриценко // **Медицинский вестник Юга России.** – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 68-77.

17. Взаимосвязь сатурации с клинико-функциональными характеристиками кардиальной и респираторной патологии при развитии инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** – 2023. – № 3. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/1-5.pdf> (дата обращения: 15.05.2023).

18. Выраженность оксидативного стресса у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина // **Вестник современной клинической медицины.** – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 62-67.

19. Анализ уровней С-реактивного белка и лактоферрина у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от наличия осложнений / **Т.В. Прокофьева** // **Медицинский алфавит.** – 2023. – № 16. – С. 30-34.

20. Коморбидные состояния в клинике внутренних болезней / О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, **Т.В. Прокофьева**, И.В. Севостьянова // Учебно-методическое пособие. – Астрахань, 2016. – 48 с.

21. Определение концентрации среднемолекулярных пептидов как маркера синдрома эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда с хронической обструктивной болезнью легких / **Т.В. Прокофьева**, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Липницкая // Материалы конгресса ОССН «Сердечная недостаточность-2016» – Москва, 2016. – С. 134.

22. Некоторые особенности оксидативного стресса при коморбидной патологии / Т.А. Уклистая, Р.А. Фалчари, Е.А. Попов, **Т.В. Прокофьева** // Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Тенденции развития современного естествознания и технических наук». – Белгород, 2017. – С. 153-156.

23. Уровень сывороточных антиэндотоксиновых антител у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Н.Ю. Перова, Е.А. Полунина, И.С. Белякова, И.В. Севостьянова // Материалы III международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2018. – С. 148-150.

24. Значимость лейкоцитарного индекса интоксикации как маркера синдрома эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Н.Ю. Перова, Р.Р. Фатхуллин // Сборник материалов IV Международной НПК Прикаспийских государств. – Астрахань, 2019. – С. 158-160.

25. Прогностическое значение маркеров апоптоза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / **Т.В. Прокофьева**, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Морозова // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». – Казань, 2020. – С. 750.

26. Основы коморбидной патологии / **Т.В. Прокофьева**, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина // Учебное пособие. – Астрахань, 2020. – 27 с.

27. Лейкоцитарный индекс интоксикации у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от глубины поражения / **Т.В. Прокофьева**, И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова, Т.А. Уклистая // Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов с международным участи-

ем. – Москва, 2020. – С. 67.

28. Индексы клеточной реактивности у больных ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от подъема сегмента ST / **Т.В. Прокофьева**, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Сборник научных статей, посвященный 25-летию постоянного нейтралитета Туркменистана. – Ашхабад, 2020. – С. 263-266.

29. Маркеры апоптоза при кардиореспираторной коморбидности / А.В. Наумов, **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.В. Сароянц // Учебно-методическое пособие. – Астрахань, 2021. – 34 с.

30. Взаимосвязь между сатурацией кислорода и приверженностью к табакокурению у больных хронической обструктивной болезнью легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Т.А. Уклистая, Г.Н. Мухамбетова // Материалы международной НПК «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» – Самарканд, 2022. – С 125.

31. Сопоставление маркеров воспаления и приверженности к табакокурению у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.С. Белякова // Материалы 17-го Национального конгресса терапевтов с международным участием. – Москва, 2022 – С. 74.

32. Коэффициент элиминации у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, П.Н. Воронина // Материалы международной НПК «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» – Самарканд, 2022. – С 195.

33. Корреляционные связи между показателями газового состава крови и выраженностью бронхообструкции у больных ХОБЛ / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.С. Белякова, Н.Ю. Перова // Материалы международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в

здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» – Самарканд, 2022. – С 124.

34. Уровень С-реактивного протеина у больных обструктивной болезнью легких с различной выраженностью никотиновой зависимости / **Т.В. Прокофьева**, Н.Е. Новикова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова // Материалы 17-го Национального конгресса терапевтов с международным участием, Москва (12-14 октября 2022 года). – Астрахань, 2022. – С. 73.

35. Информативность С-реактивного белка и лактоферрина в оценке системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Г.Н. Мухамбетова, И.С. Белякова // Сборник трудов XXXII Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием. – Москва, 2022. – С. 130-131.

36. Индексы клеточной реактивности при кардиореспираторной коморбидности / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, Ю.Р. Дорфман // Учебное пособие. – Астрахань, 2023. – 48 с.

37. Корреляционные связи между содержанием циркулирующих аннексин V мононуклеаров и маркерами воспаления у больных ХОБЛ / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования», UZBEK JOURNAL OF CASE REPORTS 2023, (Специальный выпуск). – 2023. – Том 3. – С. 53.

38. Маркеры апоптоза у больных с различными фенотипами ХОБЛ / **Т.В. Прокофьева**, О.С. Полунина, И.Ю. Севостьянова, Р.И. Суфиева // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования», UZBEK JOURNAL OF CASE REPORTS 2023, (Специальный выпуск). – 2023. – Том 3. – С. 56.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМОКБ	Александро-Мариинская областная клиническая больница
ВАК	Высшая Аттестационная Комиссия
ВСиНММ	Вещества средней и низкой молекулярной массы
ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ДИ	Доверительный интервал
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ИМ	Инфаркт миокарда
ИРО	Индекс резистентности организма
ИСЛК	Индекс сдвига лейкоцитов крови
КА	Коронарная артерия
КАГ	Коронароангиография
ККТ	Комбинированная конечная точка
КЭ	Коэффициент элиминации
ЛЖ	Левый желудочек
ЛИ	Лимфоцитарный индекс
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА	Малоновый диальдегид
НЛИ	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
НПК	Научно-практическая конференция
ОАС	Общий антиоксидантный статус
ОП	Олигопептиды
ОР	Относительный риск
ОСН	Острая сердечная недостаточность
ОШ	Отношение шансов
РИАМС	Региональная информационно-аналитическая медицинская система
РНМОТ	Российское научное медицинское общество терапевтов
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СОД	Супероксиддисмутаза
СРБ	С-реактивный белок
СЭИ	Синдром эндогенной интоксикации
ТЭЛА	Тромбоземболия легочной артерии

ФГБОУ ВО	Федеральное государственное бюджетное образова- тельное учреждение высшего образования
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЯИ	Ядерный индекс
АOPP	Advanced Oxidation Protein Product
HR	Hazard ratio, отношение рисков
СКD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration? сотрудничество в области эпидемиологии хрониче- ской болезни почек
CHAID	Chi-square Automatic Interaction Detector, автоматический детектор взаимодействия Хи-квадрат
Me	Median, медиана
p (p-value)	Уровень статистической значимости

ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ:
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОГНОЗ

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 200 экз. Заказ №

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