

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна

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

Специальность 3.1.18. – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Полунина Ольга Сергеевна

АСТРАХАНЬ – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Актуальность проблемы коморбидности	15
1.2. Сердечно-сосудистая и бронхолегочная полипатия	18
1.2.1. Эпидемиология ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания	18
1.2.2. Анатомо-физиологическая взаимосвязь сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем	23
1.3. Синдром эндогенной интоксикации при кардиореспираторной коморбидности	26
1.3.1. Патологическая основа синдрома эндогенной интоксикации	26
1.3.2. Маркеры синдрома эндогенной интоксикации	27
1.3.2.1. Молекулы средней массы	28
1.3.2.2. Гематологические индексы интоксикации	29
1.3.2.3. Апоптоз	33
1.3.2.4. Перекисное окисление липидов, белков и антиоксидантная защита	35
1.3.2.5. Газовый состав крови	36
1.3.2.6. Маркеры воспаления	36
1.3.2.7. Нарушение работы органов выделения	39
1.3.3. Данные отечественных и зарубежных ученых об изучении СЭИ при ИБС, ХОБЛ и их сочетаниях	40
1.4. Прогнозирование течения ИБС у больных ИМ в раннем и отдаленном периодах	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика групп наблюдения	46
2.2. Характеристика групп наблюдения	47
2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения	54
2.3.1. Общеклинические методы	54

2.3.2. Специальные методы исследования	55
2.4. Статистическая обработка данных	58
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	60
ГЛАВА 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ	60
3.1. Уровни веществ со средней и низкой молекулярной массой и олигопеп- тидов в группах наблюдения	60
3.2. Лейкоцитарные индексы интоксикации в сопоставлениях	115
3.3. Маркеры апоптоза в группах наблюдения	123
3.4. Перекисное окисление липидов, белков, антиоксидантная защита и сату- рация крови кислородом в группах наблюдения	131
3.5. Маркеры воспаления в группах наблюдения	147
3.6. Маркеры функции почек в группах наблюдения	154
ГЛАВА 4. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ МАРКЕРОВ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ	164
ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ НА- БЛЮДЕНИЯ	169
ГЛАВА 6. МЕТОД МУЛЬТИНОМИАЛЬНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛАСТЕРА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	178
ГЛАВА 7. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ	182
ГЛАВА 8. ИТОГИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ И ФОРМИРОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ	184
ГЛАВА 9. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ (ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД, ПОВТОРНЫЙ ИМ, ИНСУЛЬТ) ПРИ РАЗ- ЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ БОЛЬНЫХ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ	190

ГЛАВА 10. ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ (ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД, ПОВТОРНЫЙ ИМ, ИНСУЛЬТ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ БОЛЬНЫХ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ ПРИ 12-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ	194
ГЛАВА 11. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ У БОЛЬНЫХ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ НА ПРОТЯЖЕНИИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ	198
11.1. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития комбинированной конечной точки у больных ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения	198
11.2. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития комбинированной конечной точки у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения	210
11.3. Валидизация разработанных прогностических моделей	221
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	225
ВЫВОДЫ	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	249
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	250
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	254

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сосуществование ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больного на сегодняшний день считается не случайностью, а закономерным, патогенетически связанным тандемом [5; 19; 54; 78; 81; 91; 108; 147; 121; 162; 190; 210; 241; 250; 278]. 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 [7; 34; 108; 125; 238; 273].

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 [54; 56; 108; 171; 184; 187]. 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 популяции в целом [43; 77; 78; 95; 167; 172; 224; 248]. Основными причинами летальности являются повторный ИМ, инсульт и сердечная недостаточность [86; 172]. Выявление предикторов неблагоприятного исхода позволит прицельно осуществлять вторичную профилактику ИБС в отношении пациентов высокого риска.

Среди возможных предикторов исходов ИМ нам представляется логичным рассмотреть наличие, тип и выраженность синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Это наднозологический симптомокомплекс, являющийся патогенетическим звеном большого количества заболеваний [8; 79; 83; 115; 169]. 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 [4; 32; 48; 133; 149; 160]. Однако данные, накопленные за последние десятилетия, свидетельствуют об участии эндотоксемии в развитии и терапевтических заболеваниях, в основе которых отсутствует явный воспалительный процесс [75; 117; 170; 177; 180]. Некоторая сложность изучения СЭИ обусловлена обилием его составляющих и отсутствием общепринятой градации [57; 83]. Можно предположить, что выделение типов СЭИ с разной вероятностью развития неблагоприятных исходов ИМ у больных с ХОБЛ позволит оптимизировать прогнозирование вероятности развития жизнеугрожающих осложнений. Итогом будет сокращение повторных госпитализаций, увеличение продолжительности жизни больных и снижение билибиенческих затрат на лечение.

Степень разработанности темы исследования

Проблема коморбидности ИБС и ХОБЛ освещена в работах отечественных и зарубежных ученых [1; 78; 94; 109; 147; 165; 172].

В ряде исследований в качестве предикторов неблагоприятного течения ИБС указываются компоненты СЭИ – индексы клеточной реактивности [25; 86; 128; 141; 168; 174], островоспалительные белки [56; 140], маркеры апоптоза [94; 240; 257; 263]. 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.

Цель исследования

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

Методы и методология исследования

Методологической базой диссертационного исследования явились работы отечественных и зарубежных авторов, в которых всесторонне рассмотрены клинико-патогенетические особенности коморбидного сочетания ИМ и ХОБЛ, течение ИБС у больных ХОБЛ, перенесших ИМ, а также изучены компоненты СЭИ – МСМ, воспаление, апоптоз, перекисное окисление и антиоксидантная защита, дисфункция органов выделения. В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан дизайн исследования и сформированы репрезентативные группы наблюдения. При изложении материала был применен системный общенаучный подход и методы научного познания: анализ, сравнение, обобщение. Исследования проводились с применением информативных общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных методов. Обработка полученных результатов осуществлялись современными методами компьютеризированной статистической обработки.

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 перекисидации 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.

Теоретическая и 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.

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 монозологий. Статистически значимые различия уровней ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах получены в подгруппах с наличием осложнений в остром периоде ИМ. Уровни ВСиММ 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 уровня 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 мононозолиями 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-анамнестических и клинико-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ с помощью метода CHAID. 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.

Апробация работы

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 Туркменистана (2020), 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) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования используются в образовательном процессе кафедр поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной меди-

цины, госпитальной терапии, кардиологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в процессе диссертационного исследования, включены в учебные пособия и входят в лекционный материал для обучения клинических ординаторов и врачей, проходящих циклы повышения квалификации. Результаты данной работы применяются в практической деятельности кардиологического отделения №2 ГБУЗ АО АМОКБ и ГБУЗ АО «ГКБ № 2 имени братьев Губиных», что подтверждено актами внедрения.

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.

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.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России «Острый коронарный синдром – клинические особенности, па-

тогенез, диагностика, прогноз», номер государственной регистрации АААА-А17-117102450025-4 от 24.10.2017

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы коморбидности

Коморбидность во всех ее аспектах является чрезвычайно актуальной проблемой медицины на сегодняшний день, так как больной с наличием нескольких заболеваний встречается чаще, чем с одной болезнью [35; 50; 103; 127; 136; 153]. Данная проблема актуальна для специалистов разного профиля [63; 134; 147].

Терминологическое изобилие синонимов термина «коморбидность» («мультиморбидность», «полиморбидность», «двойной диагноз», синтропия, «соблезность», «плюрипатология», «мультифакторные заболевания», «синдром перекреста») подчеркивают многоплановость и сложность сочетанной патологии [45; 50; 91; 103; 127; 136].

Как отмечают исследователи, занимающиеся проблемой сочетанных заболеваний, первое описание коморбидности относится к концу XIX века. Тогда французский врач Vouchard С.Ж. отметил частую встречаемость у больных с заболеваниями суставов диабета, избыточного веса, желчнокаменной и мочекаменной болезни, атопии. Все эти состояния Vouchard С.Ж. объединил термином «артритизм». Сам термин «коморбидность» был предложен Feinstein А.Р. в 1970 г. [50; 91]. Именно с этого времени отмечается неугасающий интерес к данной проблеме, появилось множество исследовательских работ и сформировалось отдельное направление в различных отраслях медицины [45].

Одной из предпосылок столь активного интереса к коморбидности является постарение населения с увеличением удельного веса лиц старших возрастных групп. Ведь известно, что количество сосуществующих у больного заболеваний напрямую связано с его возрастом [50; 91; 136]. Пристальному вниманию к коморбидности способствует и развитие высокоточных диагностических методов, углубляющих наши знания о патогенетической основе и взаимовлиянию различ-

ных нозологических форм. Кроме того, все расширяющийся арсенал лекарственных средств требует учета сосуществующих заболеваний, что также делает коморбидного больного объектом пристального внимания клиницистов и исследователей.

По данным зарубежных авторов, годовой риск наступления повторных сердечно-сосудистых событий у коморбидных пациентов с перенесенным ИМ увеличен в 2,5 раза по сравнению с больными без сопутствующей патологии [198; 219].

Результаты ретроспективного анализа истории болезни 424 пациентов, получавших стационарное лечение с диагнозом ИМ, продемонстрировали, что при индексе Чарлсона более 2 риск развития повторных коронарных событий увеличивается более чем в два раза (ОШ = 2,59; 95% ДИ: 1,11–5,89, $p = 0,027$), а значение данного индекса более четырех сопряжено с увеличением летальности почти в 4 раза (ОШ = 3,82; 95% ДИ: 1,34–10,91, $p = 0,012$) [153].

Особенно тревожно сочетание респираторной коморбидности, в частности ХОБЛ, и острой коронарной патологии – ИМ [5; 19; 54; 55; 56; 78; 91; 94; 95; 190]. Эти заболевания нередко идут «рука об руку», затрагивают жизненно важные системы, оказывают взаимонегативное влияние и характеризуются накоплением эндогенных токсинов с развитием СЭИ [78; 94; 95].

Совершенно очевидно, что коморбидный больной нуждается в персонифицированном подходе, широком кругозоре и аналитических способностях клинициста [5; 19; 222].

Определенные шаги в вопросах обучения ведению коморбидного больного и коллегиального обмена мнениями осуществляются. Так, в структуре Российского научного общества терапевтов создана секция «Коморбидность» (научный руководитель – заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, руководитель РОО «Амбулаторный врач», заслуженный деятель науки РФ Верткин А.Л.).

В 2009 г. в структуре Российского кардиологического общества организована секция «Коморбидность в кардиологии» (руководитель секции – заведующий

кафедрой кардиологии Российского научного исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Шевченко О.П.). В 2017 г. Общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей общей практики» были созданы клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике».

С 2011 г. издается «Journal of Multimorbidity and Comorbidity» – глобальный информационный ресурс для пациентов с коморбидностью/мультиморбидностью (<https://journals.sagepub.com/home/cob>) [50].

Начиная с 2018 года, в основополагающем документе – Глобальной инициативе по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD) [216; 217; 218], а также в Федеральных клинических рекомендациях Российского Респираторного Общества по ХОБЛ [155; 156; 157] имеются разделы по диагностике и лечению коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ, в частности сердечно-сосудистой патологии как наиболее часто встречающейся [108].

К сожалению, в рекомендациях по ведению больных с ИБС, как Европейских [200; 223; 239; 255], так и отечественных [49, 110], отсутствуют разделы, освещающие вопросы коморбидности ИБС и ХОБЛ.

Для стратификации коморбидных пациентов предложен ряд индексов и шкал: индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Index), шкала ACG (Adjusted Clinical Groups System), шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индекс CDS (Chronic Disease Score), индекс DUSOI (Duke Severity of Illness). Индекс Чарлсона основан сочетании определенных диагнозов. В CIRS применен системный подход – оценивается состояние каждой системы, что дает возможность оценивать «ранжированное» влияние коморбидных состояний на конкретные органы и системы организма. Шкала DUSOI оценивает тяжесть состояния больных по таким шкалам, как симптомы болезни, осложнения, прогноз без лечения и возможность излечения [50; 136]. По мнению ряда авторов, наиболее оправданным при оценке коморбидности врачами первичного звена является индекс коморбидности Чарлсона [50].

Однако «белых пятен» в вопросах коморбидности остается немало. По-прежнему отсутствуют единые стандарты ведения больных с сочетанной патологией, открыт вопрос классификаций, не решена проблема низкой комплаентности коморбидных пациентов [50]. С практической точки зрения крайне важна возможность оценки прогноза заболеваний у коморбидного больного [50; 85; 103; 127; 136; 137; 150]. В узком смысле остаются открытыми вопросы прогнозирования течения ИМ у пациентов с ХОБЛ.

1.2. Сердечно-сосудистая и бронхолегочная полипатия

1.2.1. Эпидемиология ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и их сочетания

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ИБС, сохраняют «печальное лидерство» в структуре мировой смертности. [31; 41; 165; 266; 269]. По данным ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составляет 31% всех смертельных случаев в мире [37; 165]. Еще более впечатляющая картина наблюдается в Российской Федерации, где показатели сердечно-сосудистой летальности демонстрируют больший, по сравнению с другими странами, отрыв от смертности по иным причинам. На протяжении многих лет смертность от ССЗ в Российской Федерации превышала 50% всех случаев смерти, значительно превосходя соответствующие показатели во всех экономически развитых странах [50]. По данным Росстата, в 2018 г. в Российской Федерации под медицинским наблюдением находилось 7 млн. 817 тыс. больных с диагнозом ИБС. При этом более чем у 1 млн человек диагноз был установлен впервые. Структура сердечно-сосудистой летальности имеет ряд особенностей, что позволяет говорить о «своем пути» Российской Федерации [31; 41; 51]. Так, для России характерен больший удельный вес ИБС в структуре летальности от сердечно-сосудистой патологии, в то время как в странах с более низким уровнем общей

смертности акцент смещается в сторону иных заболеваний сердца и сосудов, не относящихся к проявлениям ИБС и цереброваскулярной патологии (в частности, ревматических) [31]. Другой особенностью России является наступление летальных исходов ССЗ в более молодом возрасте.

Безусловно, достижения последних десятилетий затормозили рост летальности и даже снизили ее [50; 51; 104; 108]. Этому способствовало создание клинических рекомендаций и алгоритмов ведения пациентов на догоспитальном и стационарном этапах, развитие малоинвазивных хирургических вмешательств, акцент на антикоагулянтной терапии у сердечно-сосудистых больных. Летальность в остром периоде ИМ составляет 38,8 на 100 тыс. населения, а показатель смертности в течение года после развития острого коронарного синдрома (ОКС) достигает 15,8% [172]. Помимо сохраняющейся на высоком уровне общей летальности, по-прежнему не снижены до целевых значений показатели внутригоспитальной, в частности, досуточной, летальности больных ИМ, высок удельный вес летальных исходов в течение первого года после перенесенного ИМ, тревожит молодой возраст наступления сердечно-сосудистых событий.

ХОБЛ также вносит свою лепту в уровень смертности, так как неинфекционная патология респираторной системы входит в пятерку причин летальности населения [17; 37; 108; 125; 251]. Следует отметить, что ХОБЛ опасна не только высокой смертностью. Будучи хроническим заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, ХОБЛ наносит существенный экономический урон и характеризуется высоким уровнем социальной дезадаптации [44; 108; 261]. Так, в странах Евросоюза половина бюджета, выделяемого на лечение заболеваний респираторного тракта, а это 38,6 млрд. евро, идет на лечение ХОБЛ [56]. Но даже при вариантах легкого течения и невыраженной бронхиальной обструкции нельзя недооценивать «коварство» ХОБЛ. Наличие ХОБЛ сопряжено с высокой частотой развития коморбидности. По статистике у больных ХОБЛ чаще, чем в популяции в целом, встречается патология опорно-двигательного аппарата, нервной системы, различные формы ССЗ, метаболический синдром [3; 27; 108; 247]. Например,

данные регистра NHANES продемонстрировали, что у пациентов среднего возраста с ХОБЛ артрит встречается чаще, чем в общей популяции, на 17,7%, депрессия – на 8,1%, остеопороз – на 8,4%, онкопатология – на 7,4%, ИБС – на 6,6%, инсульт – на 4,3% [56].

Интересны данные, полученные относительно сочетания ХОБЛ и ССЗ. По данным Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ) (European Society of Hypertension, ESH), у больных ХОБЛ встречаемость ИБС в 2 раза выше, чем в популяции, стенокардии и ИМ – в 2,5 раза, заболеваний периферических артерий и аритмий – в 2,4 раза, острого нарушения мозгового кровообращения – в 1,5 раза. Примерно у 30% пациентов с ХОБЛ летальный исход наступает именно от сердечно-сосудистых осложнений [6].

О высокой частоте встречаемости коморбидного сочетания ХОБЛ и ИБС указывается в работах многих авторов [5; 44; 81; 78; 95; 108; 147; 121; 162; 210; 221; 241; 250; 278]. Истинную частоту коморбидного сочетания ХОБЛ и ИБС оценить затруднительно, по данным разных авторов, она колеблется от 30% до 64% [3; 6; 13; 55]. Разброс в статистических показателях связан с разнородностью исследуемых выборок. В связи с этим в ряде работ оцениваются региональные статистические особенности коморбидности при ИМ [51; 121; 151; 153].

Замечено, что частота встречаемости коморбидного сочетания ХОБЛ и ССЗ увеличивается с возрастом и усугублением бронхообструкции [23]. Так, при анализе частоты сопутствующих ССЗ при различных фенотипах ХОБЛ Беккер К.Н. с соавт. установила, что сочетанные ССЗ наиболее часто встречаются у больных с фенотипами В и D, для которых характерны выраженные клинические проявления и высокая частота обострений ХОБЛ. Частота коморбидности с ИБС нарастает по мере снижения показателей функции внешнего дыхания [17].

Течение ССЗ у больных ХОБЛ характеризуется рядом особенностей, зачастую картина заболевания существенно меняется или становится иной [5; 17; 54; 81; 93; 121; 196]. Например, при наличии ХОБЛ у больных ИБС повышается вероятность развития нарушений ритма. По данным крупного исследования ARIC,

наличие бронхиальной обструкции статистически значимо повышало вероятность фибрилляции предсердий (ФП) [234]. Аналогичный вывод был сделан и Stefan M. С соавт.: у пациентов с ХОБЛ, перенесших ИМ, выявлена более высокая распространённость ФП (24,3% против 18,2%) [265].

При ИБС на фоне ХОБЛ отмечается более высокая частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [23; 121]. Что касается стационарных больных, то Wakabayashi K. (2010) установлено, что ХОБЛ увеличивает вероятность развития кардиогенного шока и наступления летального исхода у больных с острыми формами ИБС [23]. Особенности течения ХОБЛ и ИБС приводят к диагностическим трудностям, несвоевременной и неадекватной терапии ССЗ у больных ХОБЛ [5; 23; 230]. Многие исследователи отмечают ухудшение прогноза течения ИБС при наличии ХОБЛ [5; 55; 153; 241; 250].

Исследование PREMIER показало, что риск смертности и повторной госпитализации по поводу ИМ в два раза выше при наличии ХОБЛ, а качество жизни, напротив, ниже [186; 193; 252].

В исследовании Атамась О.В. (2021) показано, что больные ИБС в сочетании с ХОБЛ в большей степени подвержены риску возникновения различных осложнений после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Наличие ХОБЛ увеличивает риск возникновения осложненного течения госпитального периода в 2,1 раза, летального исхода в отдаленном периоде после АКШ – в 1,8 раза. При наличии ХОБЛ повышен риск осложненного течения послеоперационного периода. Выраженность бронхообструкции влияет на долгосрочный неблагоприятный прогноз [9]. Есть данные, что ХОБЛ является независимым предиктором кардиогенного шока и летального исхода у больных ИМ [233].

Интересны результаты 15-летнего когортного исследования, опубликованные в 2023 г. Наличие у пациента с ХОБЛ сопутствующих ССЗ повышало вероятность госпитализаций и летальности – причем как от кардиальной патологии, так и от всех причин [215].

Сапро G. С соавт. установили, что наличие ХОБЛ у больных с ОКС увеличивает вероятность развития повторных острых сердечно-сосудистых событий в течение года в 2 раза [197]. Stefan M. С соавт. анализировали более короткий период от развития ИМ – 1 месяц. Исследователи установили, что фоновая ХОБЛ увеличивает внутрибольничную летальность на 3,4% и смертность в течение месяца после выписки – на 5,5% [265]. Подобные данные были получены и другими авторами [172; 173; 250].

Показательно то, что в структуре причин смертности больных ХОБЛ лидируют все формы ИБС [54; 56; 108; 171; 172; 184; 187]. Например, многоцентровое исследование Lung Health Study с участием более 5000 больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, проведенное в 2002 г., выявило, что наиболее частой причиной смерти у таких пациентов становились сердечно-сосудистые осложнения [125]. В исследовании TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) было установлено, что ССЗ являются причиной летальности у каждого второго пациента с ХОБЛ [251]. В исследованиях ARCS (Atherosclerosis Risk Communities Study) и CHS (Cardiovascular Health Study) с участием более 20 тысяч пациентов установлено, что при тяжелых нарушениях функции легких при ХОБЛ по сравнению с умеренными чаще наблюдаются ССЗ, выше риск госпитализации и летального исхода [23]. А результаты крупномасштабного исследования SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity) (2018), показали, что риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) в течение 30 дней после обострения ХОБЛ возрастает в 3,8 раза и остается повышенным в 1,8 раза в течение последующего года [231].

Таким образом, летальность от ССЗ в структуре причин смертности занимает лидирующие позиции во всем мире, в том числе в Российской Федерации, ХОБЛ характеризуется широкой распространенностью и значимым социально-экономическим ущербом. Эти заболевания часто встречаются одновременно, при этом ХОБЛ негативно влияет на прогноз больных, перенесших ИМ. В связи с этим

изучение течения ИМ у больных на фоне ХОБЛ является актуальной проблемой, требующей пристального внимания и углубленного анализа.

1.2.2. Анатомо-физиологическая взаимосвязь сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем

Одной из причин высокой распространенности кардиореспираторной коморбидности, в частности ИМ и ХОБЛ, является анатомо-физиологическая взаимосвязь сердечно-сосудистой системы и бронхолегочного аппарата, а также пересечение патогенетических механизмов развития обоих заболеваний [108; 238; 273]. Такая общность даже обусловила появление термина «кардиопульмональная система», под которым подразумевается совокупность органов, обеспечивающих поглощение кислорода из атмосферы и его перенос к тканям с целью поддержания необходимых для жизни процессов обмена веществ. Указанная взаимосвязь приводит к высокой вероятности поражения сердечно-сосудистой системы при патологии респираторного тракта. Участие ХОБЛ в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса отмечается уже с ранних стадий [56].

Этиопатогенетической основой ХОБЛ являются курение и хроническая гипоксия [56; 108; 163]. Эти факторы закономерно активизируют перекисноокислительные процессы со снижением антиоксидантной защиты [11; 120], инициируют системное субклиническое воспаление [59; 74; 97; 102; 129; 209], стимулируют апоптоз.

Сосудистое русло является общим связующим анатомическим компонентом кардиореспираторной системы. В результате комплексного действия вышеуказанных факторов происходят изменения в сосудистой стенке: развивается ее повреждение с последующим фиброзированием и увеличением жесткости. Снижение эластичности сосудистой стенки приводит к повышению артериального давления (АД), увеличению постнагрузки и ремоделированию миокарда [7; 125].

К изменениям, подчеркивающим анатомо-физиологическую общность кардиореспираторной системы, относится и ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ. Нарушение оксигенации, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, полицитемия, повышенная жесткость сосудистой стенки и лёгочная гипертензия приводят к формированию хронического легочного сердца [125] и изменений в большом круге кровообращения. В развитии легочной гипертензии нельзя сбрасывать со счетов и компрессию легочных артерий за счет легочной гиперинфляции [39; 148; 241].

К факторам, способствующим развитию ремоделирования сердца, относят и эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [34; 125]. Нарушение функций эндотелия неизбежно развивается в условиях длительной гипоксии, активации перекисного окисления липидов и белков, хронического субклинического воспаления. ЭД вносит лепту в запуск и прогрессирование атеросклеротического процесса. О дисфункции эндотелия как основе патофизиологической связи между ХОБЛ и ССЗ говорится в работах многих авторов [12; 64; 135].

Хроническое воздействие химических веществ и табачного дыма у больных ХОБЛ приводит к выработке большого количества свободных радикалов, следствием чего является увеличение прокоагуляционного потенциала за счет эритро-, лейко- и тромбоцитоза, повышенной агрегации тромбоцитов и моноцитов [56]. Развивающаяся ЭД усугубляет гиперкоагуляцию [34; 67; 122; 125; 182]. В результате развивается склонность к тромбозу, что имеет критическое значение в развитии острых коронарных событий. В исследовании ECLIPSE было установлено, что обострения ХОБЛ увеличивают риск развития ИМ. Так, в течение двух месяцев после обострения ХОБЛ риск развития ИМ увеличен вдвое, а инсульта – на четверть [1; 194].

Хроническая гипоксия, интенсификация свободно-радикальных процессов, низкоинтенсивное системное воспаление, ЭД у больных ХОБЛ способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза.

Доказано, что при гипоксии происходит нарушение процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях. Накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, которые являются субстратом для перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков. Развивающийся «оксидативный стресс» способствует увеличению атерогенной фракции липопротеидов.

По мнению ряда авторов, процессы, сходные с изменениями в атеросклеротических бляшках, имеют место и в паренхиме легких, что подчеркивает патогенетическое единство ХОБЛ и ИБС [56].

С современных позиций воспаление является важным фактором нестабильности атеросклеротической бляшки. Сам атеросклероз рассматривается как процесс воспалительной, а по некоторым данным – иммуно-воспалительной природы [62; 81; 213].

К физиологическим процессам, сближающим ХОБЛ и ИБС, некоторые авторы относят старение [81; 163]. Преждевременное старение у пациентов с ХОБЛ, сопровождаемое укорочением теломер и деградацией эластина, проявляется старением альвеолярных клеток, снижением клеточной пролиферации, развитием эмфиземы [191], у больных ССЗ – повышением сосудистой жесткости, развитием ЭД, атеросклероза.

Таким образом, несмотря на имеющиеся различия, патогенетическая основа ХОБЛ и ССЗ во многом идентична, что делает логичным их частое сосуществование. По данным Onishi K. (2017), наличие ХОБЛ увеличивает вероятность развития ССЗ в 2–3 раза [245]. Коморбидное состояние (ХОБЛ и ИБС) приводит к усугублению течения и ухудшению прогноза каждого из заболеваний.

1.3. Синдром эндогенной интоксикации при кардиореспираторной коморбидности

1.3.1. Патофизиологическая основа синдрома эндогенной интоксикации

СЭИ привлекает внимание исследователей в силу своей роли в патогенезе многих заболеваний и способности ухудшать их течение и прогноз [57; 79; 83]. СЭИ представляет собой синдром несоответствия между продукцией и элиминацией из организма продуктов физиологического обмена и веществ нарушенного метаболизма [8; 83; 169]. Накопление эндогенных токсинов является составляющей «порочного круга»: с одной стороны, эндотоксикоз развивается вследствие патологических реакций в организме, сопровождающихся гиперпродукцией токсических субстанций или нарушением их выведения; с другой стороны, эти накопившиеся токсины вызывают или усугубляют патологические изменения в жизненно важных системах, формируя синдром полиорганной недостаточности. В свою очередь, синдром полиорганной/полисистемной недостаточности, будучи универсальным неспецифическим звеном патогенеза многих патологических состояний, определяет их тяжесть и прогноз [57].

СЭИ – есть последствие нарушения макроциркуляции и микрогемолимфоциркуляции, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противoinфекционной «защиты» при несостоятельности управления интеграцией этих процессов [36; 83; 115; 169].

СЭИ – это наднозологический многокомпонентный симптомокомплекс, включающий источник, продуцирующий эндотоксины; биологические барьеры, несостоятельность которых приводит к выходу токсинов и развитию системной эндотоксинемии; это транспортные системы, доставляющие эндотоксины к органам биотрансформации и/или экскреции; органы, с помощью которых происходит нейтрализация и экскреция токсических субстанций [83; 92; 115].

Эндогенная интоксикация (ЭИ) сопровождается каскадом патологических процессов в организме: тканевой гипоксией и нарушением кислотно-щелочного равновесия, нарушением реологических свойств крови со склонностью к гиперкоагуляции, водного-электролитного баланса; нарушением сосудистого тонуса. Итогом является развитие полиорганной недостаточности.

1.3.2. Маркеры синдрома эндогенной интоксикации

Сложность изучения ЭИ обусловлена ее полиэтиологичностью, полипатогенетичностью, а также неспецифичностью и обилием ее составляющих. Учеными предлагаются различные оптимизации изучения и варианты градации методов ЭИ. Так, Малахова М.Я. (1995) все методы лабораторной диагностики ЭИ разделяет на специфические (идентифицирующие причину ЭИ: экзотоксины, иммуноглобулины, иммунные комплексы и т.д.), условно-специфические (определяющие вещества, расходуемые при ЭИ – глюкозу, белок, количество тромбоцитов, лимфоцитов, а также методы, позволяющие оценить дезинтоксикационные системы крови) и неспецифические (позволяющие обнаружить продукты нарушенного метаболизма – молекулы средней массы (МСМ), различные индексы, продукты перекисного окисления липидов и т.д.) [57; 83].

Следует отметить, что этиопатогенетическое многообразие и многокомпонентность СЭИ требует использования диагностических методов, позволяющих одновременно определять большое количество токсичных продуктов в биологическом материале. В имеющихся же работах, как правило, изучаются отдельные показатели СЭИ, что не дает цельного представления о гомеостатических изменениях. Комплексное изучение маркеров СЭИ является основанием для разработки интегральных методов ее оценки [57].

1.3.2.1. Молекулы средней массы

В качестве убедительных маркеров СЭИ рассматриваются МСМ [8; 26; 57; 65; 84; 92; 99; 115; 131; 145].

Это гетерогенная группа биологически активных веществ с молекулярной массой 500-5000 дальтон, они занимают промежуточное значение между пулом белков и аминокислотами. Изучение МСМ позволило выделить среди них две группы веществ: вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). К первой группе относятся небелковые соединения: мочевины, креатинин, холестерин, мочевая кислота, глюкоза, органические и жирные кислоты, продукты перекисного окисления липидов и белков, микробные токсины, промежуточные метаболиты. Во вторую группу входят вещества белковой природы: гликопептиды, нуклеопептиды, гормоны, олигосахариды, медиаторы иммунного ответа и др. В общей сложности насчитывается порядка 200 соединений нормального и аномального метаболизма, относящихся к группе ВСиНММ и ОП [99].

В большинстве источников рекомендуется определять МСМ методом Малаховой М.Я. (1996), суть которого – одновременное определение МСМ в нескольких средах организма: в плазме крови, эритроцитах и моче. Это позволяет не только определять уровни изучаемых веществ, но также оценить их распределение в средах организма и состояние детоксикационных возможностей организма, в частности, элиминацию токсинов почками [83; 92].

Являясь изначально маркерами эндотоксикоза, МСМ и ОП в дальнейшем сами становятся вторичными токсинами, усугубляя течение патологического процесса и вызывая развитие органной недостаточности [92; 115]. Имеются многочисленные данные о соответствии тяжести состояния больного и уровней МСМ [57].

Спектр действия ВСиНММ и ОП широк. Они подавляют активность ферментов рецепторов, угнетают биосинтез белка, разобщают процессы окисления и

фосфорилирования, нарушают трансмембранный поток ионов, оказывают нейро- и эмбриотоксическое действие, влияют на гемопоэз, фагоцитоз, ухудшают микрогемодинамику и вызывают иммуносупрессию [115].

Есть данные, что уровни ВСиНММ и ОП повышаются при асептическом воспалении, когда, вследствие нарушения целостности клеточных мембран, происходит выход белка из цитозоля в экстрацеллюлярное пространство и сосудистое русло. Активация процессов перекисного окисления, убедительно присутствующая при ХОБЛ, тоже сопровождается деградацией белков, липидов и накоплением их токсических фрагментов, относящихся к ВСиНММ и ОП. Поскольку при ИМ имеет место гибель кардиомиоцитов с развитием асептического воспаления, а для ХОБЛ характерно хроническое персистирующее воспаление системного характера, существуют патогенетические предпосылки для увеличения ВСиНММ и ОП у пациентов с ИМ и ХОБЛ.

1.3.2.2. Гематологические индексы интоксикации

Участие клеточных элементов крови в типовых реакциях обеспечения метаболического гомеостаза, тромбообразования, атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки, воспалительного ответа обосновывает интерес к изучению кровяных элементов в развитии ХОБЛ, ИБС и оценке их прогностической значимости [80; 142; 159; 183; 192; 249; 232; 281].

Хажиевой Е.А. (2020) был проведен сравнительный анализ индексов крови у здоровых лиц и у пациентов с ИБС. Автор установила, что важными диагностическими критериями ИБС явились число незрелых гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, отношение объема крупных тромбоцитов к общему объему и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [152].

Очевидно, что при изучении СЭИ акцент необходимо делать на изучении лейкоцитарного ростка. Именно он отвечает за иммунновоспалительный ответ, в

том числе при эндотоксикозе. Такие показатели, как количество лейкоцитов, их функциональная активность, содержание отдельных компонентов лейкоцитарной формулы и расчетные гематологические индексы интоксикации являются технологически простыми маркерами СЭИ [66; 141; 159; 199; 220].

В работе Чичковой М.А. с соавт. (2019) выявлено более высокое содержание лейкоцитов группе пациентов с рецидивирующими коронарными событиями и летальным исходом в сравнении с группой без осложнений [165].

Косякова Н.И. (2021) установила, что лейкоцитарные индексы интоксикации, в частности нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), могут служить предикторами очередного обострения у больных ХОБЛ при фенотипе с частыми обострениями [73].

Пащенко И.Г. с соавт. (2016), выявили у больных нестабильной стенокардией повышение функциональной активности лейкоцитов крови при поступлении в стационар, причем оно коррелировало с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов [116].

Мишланов В.Ю. с соавт. (2019) оценивали функциональную способность нейтрофилов у больных различными формами ИБС. Авторами было выявлено повышение белокпродуцирующей и липидвысвобождающей функций нейтрофилов, коррелирующее с тяжестью и активностью атеросклеротического поражения артерий [87].

В работе Трушиной Е.Ю. (2019) акцентируется роль в патогенезе ХОБЛ увеличения количества и активации нейтрофилов как одного из показателей иммунореактивности [146].

В ряде работ выраженность СЭИ оценивается по расчетным индексам. Наиболее часто используются следующие индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), как обычный [61], так и модифицированный [107], лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс резистентности организма (ИРО), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), НЛИ [141; 168; 174; 232; 272; 282; 284], ядерный индекс Даштаянца (ЯИ).

Одним из наиболее известных является ЛИИ. Он был предложен Кальф-Калифом в 1941 г. [61], в последующем модифицирован Островским В.К. (1983) [107].

В исследовании Рагозиной Е.Ю. (2015) обнаружена связь между размерами очага некроза и значениями лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ИСЛК) у больных острым ИМ. Динамическое наблюдение показало, что нормализация лейкоцитарных индексов происходит в разное время и в основном завершается к концу госпитального периода [128].

В работах, посвященных изучению гематологических индексов у больных с кардиальной патологией, по большей части встречается использование НЛИ [25; 159; 174; 207; 232; 272; 279; 281]. При воспалении происходит активация нейтрофилов, секреция ими медиаторов воспаления с активацией эндотелиальных клеток и индукцией генов цитокинов. Активированные нейтрофилы могут оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий. Вместе с тем, развивается лимфопения, которая может быть объяснена апоптозом лимфоцитов в периферической крови, а также мобилизацией клеток в очаг ишемии. Повышение НЛИ отражает активность воспалительного процесса, атеросклероза и наличие нестабильных бляшек [25; 141].

Соколов В.А. с соавт. (2022) выявили высокую прогностическую значимость НЛИ и отношения нейтрофилов к тромбоцитам при оценке риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах [141].

Сергеев Е.А. с соавт. (2021) определяли взаимосвязи индикаторов легочной вolemии и системного воспаления у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС в процессе выполнения коронарного шунтирования. Были выявлены высокие значения НЛИ и отношения нейтрофилов к тромбоцитам у коморбидных больных, преимущественно за счет снижения лимфоцитов. По мнению авторов, это может быть связано с перемещением лимфоцитов из периферической крови в миокард с последующей его инфильтрацией. Повышение данных индексов было

ассоциировано с риском постперфузионных осложнений, связанных с искусственным кровообращением [138].

В работе Циванюк М.М. (2022) среди показателей с высоким предиктивным потенциалом обструктивного поражения коронарных артерий у больных с ОКС без подъема ST оказались: содержание лимфоцитов более 49%, отношение нейтрофилов к холестерину липопротеидов высокой плотности более 5,7 усл. ед. и НЛИ более 3 [159].

Прогностическая значимость соотношения нейтрофилов и холестерина липопротеидов высокой плотности подчеркивается и в других исследованиях [211; 229; 246; 280].

Чаулин А.М. с соавт. (2020) предприняли попытку оценить прогностическую значимость у больных с ССЗ следующих соотношений: ширина распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов, общее количество лейкоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности. Авторы сделали вывод, что изучаемые индексы надежны в мониторинговании и оценке прогноза течения различных ССЗ [161].

Следует отметить, что наряду такими неоспоримыми преимуществами, как простота, доступность и низкая стоимость [118; 128; 152; 161; 244], использование гематологических индексов имеет недостатки. Они не дают всеобъемлющей оценки выраженности ЭИ, а в большей степени характеризуют выраженность воспалительной реакции [57]. Лейкоцитарные индексы демонстративны при острых, особенно гнойных, воспалительных процессах [107; 132], однако не позволяют оценить выраженность системной воспалительной реакции. Низкая специфичность ограничивает широкое внедрение использование гематологических показателей в клинической практике [161]. Поэтому использовать гематологические индексы целесообразно в комплексе с другими лабораторными маркерами ЭИ.

1.3.2.3. Апоптоз

В последние десятилетия убедительно доказано, что одним из важных патогенетических звеньев самых разнообразных патологических процессов является апоптоз [33; 52; 60; 69; 90; 94; 202].

Апоптоз может играть значительную роль в патогенезе ХОБЛ наряду с окислительным стрессом, ферментативным дисбалансом и генетической предрасположенностью. Хроническая гипоксия, дисбаланс про- и антиоксидантов инициируют и стимулируют апоптоз, что приводит к элиминации погибших клеток. Эти процессы способствуют сохранению анатомии и функций легких [240; 257; 263].

Есть данные о выраженности апоптоза при острых и хронических коронарогенных заболеваниях. Апоптоз может становиться стартом в развитии ишемии миокарда, постишемического ремоделирования сердца и коронарного атеросклероза [206; 228; 276].

Глухов А.И. с соавт. (2020) указывает, что апоптоз является преобладающей формой гибели кардиомиоцитов в раннем периоде ИМ. Его активация может быть обусловлена действием токсинов, воспалением, увеличением внутриклеточной концентрации кальция, гипоксией и ишемией [40]. Согласно экспериментальным данным, уже через 2 часа от момента окклюзии коронарной артерии (КА) количество апоптотических клеток в 30 раз превосходит количество некротизированных кардиомиоцитов. Поддержание апоптотических процессов на высоком уровне не только снижает в дальнейшем сократительную способность миокарда, но и приводит к заместительному фиброзированию левого желудочка (ЛЖ) с его ремоделированием [53].

Эфендиевым А.М. с соавт. (2018) выявлено повышенное содержание маркеров апоптоза (гранзим В и апоптоз индуцирующий фактор) у больных с ХСН различного генеза. Известно, что гранзим В – наиболее мощный индуктор апоптоза и, одновременно с этим, маркер нестабильности атеросклеротической бляшки. В

данном исследовании обозначается единство процессов перекисного окисления, апоптоза и развития ЭД [179].

Последние исследования выявили новые факты, которые можно использовать для определения и измерения апоптоза. Одним из таких фактов является потеря асимметрии мембранных фосфолипидов и появление на поверхности клетки отрицательно заряженного фосфолипида фосфатидилсерина, обычно локализованного на внутренней стороне плазматической мембраны. Высокое сродство фосфатидилсерина к аннексину позволяет выявлять и оценивать выраженность апоптотических процессов на ранних стадиях [33; 94].

Хусаинова Л.Н. выявила усиление клеточного апоптоза у больных с ОКС с повышением медиаторов острого воспалительного ответа ($\text{IL-1}\beta$), спонтанного апоптоза по экспрессии CD95+ (FaS)-Т-лимфоцитов, направленных на увеличение тромбогенного потенциала эндотелиоцитов [158].

Терингова Е. (2017) в своем исследовании установила, что чувствительным маркером апоптоза, пригодным для прогнозирования течения ИБС у пациентов с перенесенным ИМ, является лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL) [268].

Несмотря на интерес исследователей к апоптозу, имеются единичные работы об изучении апоптотических процессов у коморбидных пациентов. Наумов А.В. (2022) разработал алгоритм прогноза осложнений ИМ на фоне ХОБЛ в стационаре на основе уровней неоптерина и циркулирующих аннексин V мононуклеаров в раннем апоптозе [95].

Поскольку при ХОБЛ имеет место перманентная гипоксия, а некротическим процессам при ИМ предшествует апоптоз, уровни маркеров апоптоза или содержание клеток в раннем апоптозе также могут характеризовать СЭИ.

1.3.2.4. Перекисное окисление липидов, белков и антиоксидантная защита

Оксидативный стресс играет важную роль в процессе аккумуляции эндотоксинов. Уровень продуктов свободнорадикального окисления, образующихся при апоптотически-некротических процессах, является важным биохимическим показателем ЭИ [57]. В литературе вопросы активации процессов перекисидации с одновременным подавлением антиоксидантной защиты освещены достаточно широко как при ХОБЛ, так и при ИБС [113; 114; 116; 119; 130; 166; 176; 185; 283].

Шолкова М.В. с соавт. (2019) изучали влияние аторвастатина на динамику маркеров оксидативного стресса – малонового диальдегида (МДА), супероксид-дисмутазы (СОД) и каталазы – у больных ХОБЛ. Авторы констатировали снижение уровня СОД на фоне приема аторвастатина, что свидетельствует о снижении выраженности оксидативного стресса [176].

В работе Павлюченко И.И. с соавт. (2017) выявлены существенные различия в показателях антиоксидантной защиты у пациентов с различными фенотипами и степенью тяжести ХОБЛ. Наиболее выраженные изменения имели место при бронхитическом фенотипе и при тяжелом течении ХОБЛ. Комплексное лечение приводило к нормализации изучаемых показателей, что исследователи объяснили антиоксидантным потенциалом антикоагулянтов и антиоксидантов (ацетилцистеина) [113].

В работе Пащенко И.Г. с соавт. (2016) выявлена активация перекисного окисления липидов у больных с нестабильной стенокардией в первые сутки пребывания в стационаре. Однако деятельность антиоксидантной защиты создает баланс про- и антиоксидантов, благодаря чему оксидативный стресс не развивается [116].

По мнению ряда авторов, дисбаланс про- и антиоксидантов становится движущей силой цереброваскулярной дисфункции и причиной частого сочетания ХОБЛ и ССЗ [176; 189; 283].

1.3.2.5. Газовый состав крови

Респираторная система является ключевой в поддержании газового состава крови. Вентиляционная дыхательная недостаточность сопровождается повышением парциального давления углекислого газа в артериальной крови с одновременным снижением парциального давления кислорода. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения [166]. Показатели газового состава крови имеют важнейшее значение для определения тактики лечения и прогноза пациентов с ХОБЛ. Доказано, что сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону гипоксемии и/или гиперкапнии является предиктором летального исхода у пациентов с ХОБЛ [47]. Вместе с тем, состояние кислотно-щелочного равновесия является важным показателем выраженности метаболических сдвигов при ИМ. Негативные последствия ацидоза и гипоксии, вероятно, участвуют в ассоциации ХОБЛ и ИБС [5].

Гипоксия, являющаяся обязательной составляющей патогенеза ХОБЛ, способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей вазоконстрикцией и выбросом альдостерона, а также активации симпатoadреналовой нервной системы. Гистотоксический эффект катехоламинов и развивающаяся при этом тахикардия увеличивают риск развития острых коронарных событий [7; 28]. В условиях длительной гипоксии повышается выработка эндотелина, тромбоксана, снижается продукция оксида азота, что приводит к развитию ЭД. Эти факторы способствуют развитию АГ, ИБС, ХСН, ФП у больных ХОБЛ [108].

1.3.2.6. Маркеры воспаления

Многие исследователи утверждают, что одним из ведущих патофизиологических механизмов кардиореспираторной коморбидности является воспаление [7; 55; 126; 147; 243]. Воспалительный процесс при ХОБЛ носит как местный, так и

системный характер. Это подтверждается повышением уровня маркеров воспаления не только в индуцированной мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, но и в периферической крови [185].

Некроз кардиомиоцитов стимулирует продукцию интерлейкина-6, который интенсифицирует образование С-реактивного белка (СРБ). СРБ опосредованно, через каскад комплемента, способствует элиминации поврежденных кардиомиоцитов. Также СРБ усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием и продукцию цитокинов. Цитокины активируют макрофаги, которые захватывают липиды, превращаясь в пенистые клетки; это приводит к росту, дестабилизации атеросклеротической бляшки, повреждению сосудистой стенки и образованию внутрисосудистых тромбов [28; 44; 89].

В качестве маркеров воспаления наиболее часто исследуются уровни СРБ, цитокиновый профиль, уровень гомоцистеина, фактор некроза опухолей альфа [7; 66; 78; 94; 126; 146; 154; 274].

Системное воспаление является связующим звеном параллельно протекающего поражения бронхолегочного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Воспаление в обязательном порядке сопровождается накоплением эндотоксинов. ЭИ даже отождествляется с синдромом системного воспалительного ответа [10].

В трехлетнем многоцентровом наблюдательном исследовании ECLIPSE, включавшем 2747 больных, маркеры системного воспаления определялись у 16% больных ХОБЛ. Системное воспаление было ассоциировано с повышением летальности, частоты обострений и сопутствующих заболеваний, в том числе ССЗ [208; 247].

Активация системной воспалительной реакции как патогенетического базиса ОКС и корреляция выраженности воспалительной реакции с ближайшим и отдаленным прогнозом при ИМ доказана в работе Скородумовой Е.А. (2016) [139].

В работе Шаленковой (2013) подчеркивается прогностическая важность определения островоспалительных лабораторных маркеров с учетом положений об

иммуновоспалительном генезе атеросклероза. В качестве таких маркеров использованы СРБ, мозговой натрийуретический пептид, цитокины [167].

Об ассоциации высокого уровня СРБ с неблагоприятным исходом у больных ИБС свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные [44; 235].

В своем обзоре Чаулин приводит результаты исследования S.F. Man и соавт. о том, что уровни СРБ ассоциированы со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), а также связаны с повышенной смертностью среди пациентов с ХОБЛ ($ОШ=4,03$, 95% ДИ: 1,23-13,21) [163].

При оценке биохимических маркеров воспаления на раннем этапе развития некроза у пациентов с ИМ Мусихина Н.А. с соавт. (2019) установили, что наибольшую предсказательную ценность для подтверждения повреждения миокарда имели содержание гомоцистеина и СРБ, в то время как уровни цитокинов значительно не изменялись [89].

Представляет интерес работа Игнатовой Л.Г. (2018), касающаяся динамики системно-воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ и ИБС под влиянием пневмококковой вакцины. Автором установлено, что уже в течение первого года после вакцинации регистрируется четырехкратное снижение сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними госпитализаций. Со стороны ХОБЛ в 9 раз снижается частота обострений, также существенно снижается частота госпитализаций и заболеваемость пневмонией. Через год наблюдения отмечается снижение СРБ (на 12%) и фибриногена (на 20%) [59].

В работе Сваровской А.В. показана предикторная роль провоспалительного биомаркера липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в развитии основных неблагоприятных ССЗ и неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом после стентирования КА [135].

1.3.2.7. Нарушение работы органов выделения

Накопление эндотоксинов может быть обусловлено не только их гиперпродукцией, но и нарушением элиминации. Поэтому оценка ЭИ неотделима от изучения детоксикационных систем организма [57]. Наибольшую роль здесь играет выделительная система.

Тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистой патологией и функциональным состоянием почек лежит в основе концепции кардиоренального синдрома – «патофизиологического состояния сердца и почек, при котором нарушение функции одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого» [71; 105; 123].

Доказано, что почечная дисфункция является независимым предиктором ССЗ и летальности от кардиальных причин. Встречаемость патологии ССС у больных с нарушенной почечной функцией на 64% выше, чем у здоровых лиц [71]. Именно ССЗ являются лидирующей причиной смертности у больных с патологией почек [123; 124; 254]. Осетрова Н.Б. (2020) ссылается на литературные данные, в соответствии с которыми скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73м² увеличивает риск развития ССЗ в 5,5 раз [105].

С другой стороны, почечная дисфункция у больных с ССЗ (ОКС, ИМ) встречается чаще, чем в популяции, и ассоциирована с повышенным риском осложнений и летальности [58; 124; 212]. В связи с этим при оценке эндотоксикоза представляется обоснованным определение функции органов выделения (креатинин, СКФ).

В работах Шано В.П. и Кучер Е.А. (2011) доказано, что при развитии ЭИ развивается диспротеинемия, преимущественно за счет гипоальбуминемии, с одновременным повышением в крови продуктов белкового распада, то есть мочевины и креатинина [169].

Кинванлун И.Г. (2021) объясняет развитие дисфункции почек при ХОБЛ системным воспалением, длительным приёмом потенциально нефротоксичных

лекарственных препаратов, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Длительная ЭИ занимает немаловажное место в данном перечне [68].

В работе Болотовой Е.В. и соавт. (2015) у всех больных с ХОБЛ обнаружены факторы риска хронической болезни почек (ХБП), причём более чем в 90% случаев таких факторов было несколько. Авторами была обнаружена прямая корреляция средней силы между распространённостью факторов риска ХБП и тяжестью ХОБЛ [24].

Выше указаны наиболее значимые компоненты и маркеры СЭИ. Поликомпонентность данного синдрома подразумевает наличие других маркеров. Так, о развитии эндотоксикоза свидетельствует нарастание концентрации компонентов поврежденных и некротизированных клеток: АЛТ, АСТ, ЛДГ, молочной кислоты, ДНК-азы, РНК-азы, кислой фосфатазы, катапрессина Д, гомоцистеина [78] и др.

1.3.3. Данные отечественных и зарубежных ученых об изучении СЭИ при ИБС, ХОБЛ и их сочетании

Изначально СИЭ привлекал внимание исследователей ургентной и инфекционной патологии [4; 32; 48; 133; 149; 160]. Однако предположение о широком и многофакторном влиянии субклинического эндотоксикоза на течение и прогноз практически любого заболевания обусловили появление исследований, касающихся хронической терапевтической патологии, в том числе и неинфекционного генеза [75; 117; 170; 177; 180].

Будучи хроническим заболеванием с перманентной прогрессирующей гипоксией и наличием воспалительного компонента, ХОБЛ закономерно сопровождается накоплением эндотоксинов. В аспекте данной проблемы заслуживает внимания исследование Нургалеевой Е.А. с соавт. (2012), посвященное механизмам повреждения легочной ткани при изучении СЭИ у постренимационных больных. Автором установлено волнообразное повышение МСМ при постренимационной

болезни – в 1-3-е и 7-14-е сутки. Первый пик связан с перенесенным терминальным состоянием и реанимационными мероприятиями, второй – с отсроченным развитием синдрома полиорганной недостаточности. На фоне второй волны эндотоксикоза обнаружены тяжелые расстройства в легких – стаз форменных элементов, полнокровие и дилатация сосудов, кровоизлияния в интерстиции, множественные очаги дислектазов [101].

Ишемическое повреждение миокарда также сопровождаются накоплением эндотоксинов [22]. Резорбционно-некротический синдром характеризуется выходом в кровь высокоактивных лизосомальных ферментов. Логично предположить, что выраженность ЭИ коррелирует с тяжестью течения ИМ. Афанасьева А.Н. с соавт. изучала динамику ЭИ у больных с острым крупноочаговым ИМ на протяжении 2-х недель наблюдения. В качестве параметров СЭИ определялись: уровень креатинфосфокиназы, общая концентрация альбумина, МСМ, общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула крови и ряд расчетных индексов (резерв связывающей способности альбумина, индекс токсичности, коэффициент интоксикации, ЛИИ). Авторами было выявлено повышенные уровни большинства маркеров СЭИ на всем протяжении острого периода ИМ. Общая концентрация альбумина, ЛИИ, уровень креатинфосфокиназы были максимальными на 1-2-е сутки после развития ИМ, после чего быстро возвращались к норме. Индекс токсичности и уровень МСМ имели более стойкое повышение. Наиболее высокие уровни маркеров СЭИ отмечались у пациентов с ИМ, осложненным кардиогенным шоком. Авторами сделан вывод, что определение у больных ИМ альбуминовых показателей и токсемии позволяет оценить тяжесть состояния на раннем этапе наблюдения и выделить пациентов, нуждающихся в наиболее интенсивном наблюдении и лечении [10]. Авторы указывают в своем исследовании на единичность подобных работ. Не изменилась ситуация и в последующем.

В исследовании Богданова М.В. с соавт. (2013) отмечено увеличение сорбционной емкости эритроцитов в послеоперационном периоде АКШ с примени-

ем искусственного кровообращения, максимальное в первые сутки, что свидетельствует о гипоксии и эндотоксикозе [22].

Как уже отмечалось выше, в основе взаимного отягощения ИБС и ХОБЛ лежит общность многих патофизиологических процессов, таких как системное воспаление, оксидативный стресс, активация апоптоза, дисфункция органов выделения, то есть всего того, что объединяется понятием «синдром эндогенной интоксикации» [125]. Поэтому работы, касающиеся оценки выраженности СЭИ у больных с сочетанным течением ИБС и ХОБЛ, могут явиться важным подспорьем в работе специалистов практического звена здравоохранения.

1.4. Прогнозирование течения ИБС у больных ИМ в раннем и отдаленном периодах

Больные ИМ являются уязвимыми не только в остром периоде заболевания. По данным литературы, летальный исход в течение первого года развивается у 15% пациентов, в течение последующих пяти лет – у 35% [77]. Высокая частота развития ИМ, неудовлетворительный процент летальности в остром и отдаленном периодах, существенный экономический ущерб обуславливают важность стратификации рисков у лиц с перенесенным ИМ, своевременное выявление и коррекцию наиболее значимых предикторов неблагоприятных событий [78; 95]. Для пациентов с ИМ важен высокоинформативный персонализированный прогноз течения ИБС как в раннем, так и в отдаленном периодах [43; 167; 172; 224; 248]. Существует немало шкал для прогнозирования исходов ИМ и дальнейшего течения ИБС у пациентов с перенесенным ИМ [21; 72; 205]. Это шкалы GRACE, TIMI, PURSUIT, HEART Consortium CAD, GUSTO, Simple Risk Index, SYNTAX Score [25; 96; 159; 227] и др. Одной из наиболее широко используемых для прогнозирования неблагоприятных исходов ИМ является шкала GRACE [25; 223].

Наряду с неоспоримыми преимуществами, общеизвестные прогностические шкалы имеют и ряд недостатков. Например, они не позволяют учесть не-

большого числа предикторов. Другими недостатками являются неопределенность временного лага прогноза, отсутствие учета расовых, национальных и региональных особенностей, ограниченность определенным заболеванием или вариантом болезни [20; 21; 171; 173; 175].

В работе Рагозиной Е.Ю. (2015) проведен анализ ряда лейкоцитарных показателей периферической крови в совокупности с другими маркерами воспалительной реакции у больных острым ИМ – как без сопутствующей патологии, так и в условиях коморбидности (ХОБЛ, сахарный диабет). Итогом работы стало выделение трех типов системной воспалительной реакции с определением пороговых величин лейкоцитарных индексов. Автор установила, что гиперреактивный тип системной воспалительной реакции, выявляемый в остром периоде ИМ, свидетельствует о высоком риске развития осложнений [128].

В исследовании Шишкиной Е.А. (2020) значимым предиктором годовой летальности у больных ИМ явилась высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4). Другими предикторами стали ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при выписке, наличие острой сердечной недостаточности (ОСН) II класса и выше по классификации Killip, частота сердечных сокращений (ЧСС) свыше 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, постинфарктный кардиосклероз, НЛИ $\geq 4,52$, митральная регургитация, уровень гемоглобина < 130 г/л [171; 173; 175].

О коморбидности в качестве предиктора неблагоприятного исхода ИМ говорится и в работе Чичковой М.А. (2019). Другими значимыми предикторами стали: пол пациента, уровень тропонина, локализация ИМ [165].

В исследовании Барбараш О.Л. с соавт. (2017) основными предикторами повторного ИМ стали: старший возраст, гиподинамия, мультифокальный атеросклероз, низкий уровень образования и социальной обеспеченности [15].

Борисова Л.В. оценивала гематологические показатели в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС на госпитальном этапе лечения. Автором было установлено, что лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$ ассоциирован с высоким риском наступления летального исхода. Для

пациентов старше 75 лет риск летального исхода повышен при уровне эозинофилов менее $0,09 \times 10^9/\text{л}$, количестве базофилов более $0,08 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитарно-лимфоцитарном индексе ниже 31,06 [25].

По данным Митьковской Н.П. с соавт. (2015) вероятность развития неблагоприятного исхода (повторного ИМ либо смерти) в течение года после перенесенного крупноочагового ИМ существенно возрастает при наличии АГ, повышенной концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, многососудистого поражения КА, больших значений конечно-систолического размера ЛЖ, депрессивных проявлений [86].

АГ, сахарный диабет и низкая комплаентность стали значимыми факторами риска развития повторного ИМ в исследовании Новиковой Р.А. с соавт. (2017) [100].

По данным канадского регистра GRACE, СКФ в диапазоне от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² увеличивает вероятность летального исхода у больных с ОКС в 2,1 раза, а менее 30 мл/мин/ 1,73 м² – почти в 4 раза [123].

Голухова Е.З. с соавт. (2022) при прогнозировании летального исхода после операции АКШ предлагают в качестве предикторов определять индекс массы тела (ИМТ), СКФ, ФВ ЛЖ, наличие критических атеросклеротических поражений 44-гигистральных артерий нижних конечностей и ранее перенесенное АКШ [42].

В исследовании Schellings D.A. с соавт. (2016) предиктором смертности в течение месяца после ОКС без подъема ST стал повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида [258].

Слатова Л.Н. (2017) предложила математическую модель прогнозирования неблагоприятного течения атеросклероза у больных с перенесенным ИМ с учетом уровней маркеров воспаления, ЭД и фиброза миокарда. Модель с включением уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, увеличивала диагностическую ценность шкалы GRACE 2.0 при определении годичного прогноза течения ИБС у больных ИМ [140].

Кужелевой Е.А. (2020) разработан алгоритм прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению. В качестве предикторов в нее вошли: низкая комплаентность больных, наличие ХСН, недостижение целевых цифр систолического АД и возраст старше 75 лет [77].

Шамес Д.В. с соавт. (2019) установили, что предикторами рестеноза КА у пациентов с ИБС выступили ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем тромбоцита, индекс Gensini с ОШ 1,5; 1,4; 1,1; 1,5 соответственно [168]. О прогностической значимости в развитии рестеноза стентов гематологических индексов и ширины распределения эритроцитов по объему свидетельствуют и данные других авторов [207; 271].

Частое сочетание и взаимоусугубляющее влияние ХОБЛ и ИБС обосновывает целесообразность поиска убедительных предикторов именно у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью, в частности, при ИМ на фоне ХОБЛ [38; 55; 95; 109]. Общность многих звеньев патогенеза, в том числе развитие ЭИ, наводит на мысль о возможности прогнозирования течения ИМ и постинфарктного периода с учетом наличия и выраженности СЭИ. Имеющиеся единичные исследования с включением в прогностические алгоритмы отдельных компонентов СЭИ [173], в совокупности с другими клинико-лабораторными и инструментальными показателями, не решает данной проблемы и сохраняет ее актуальность.

Заключение по литературному обзору. Кардиореспираторная коморбидность является важной проблемой современной медицины. Очевидна необходимость оптимизации методов диагностики и лечения коморбидных больных. Анализ литературных данных свидетельствует о значимости СЭИ в формировании ХОБЛ и ИМ – как по отдельности, так и при их сочетании. Отсутствие данных о патогенетических типах СЭИ, его роли СЭИ в развитии исходов острого ИМ и прогнозировании течения ИБС у больных с перенесенным ИМ на фоне ХОБЛ обуславливают значимость настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика групп наблюдения

На рисунке 1 отражен дизайн настоящего исследования.

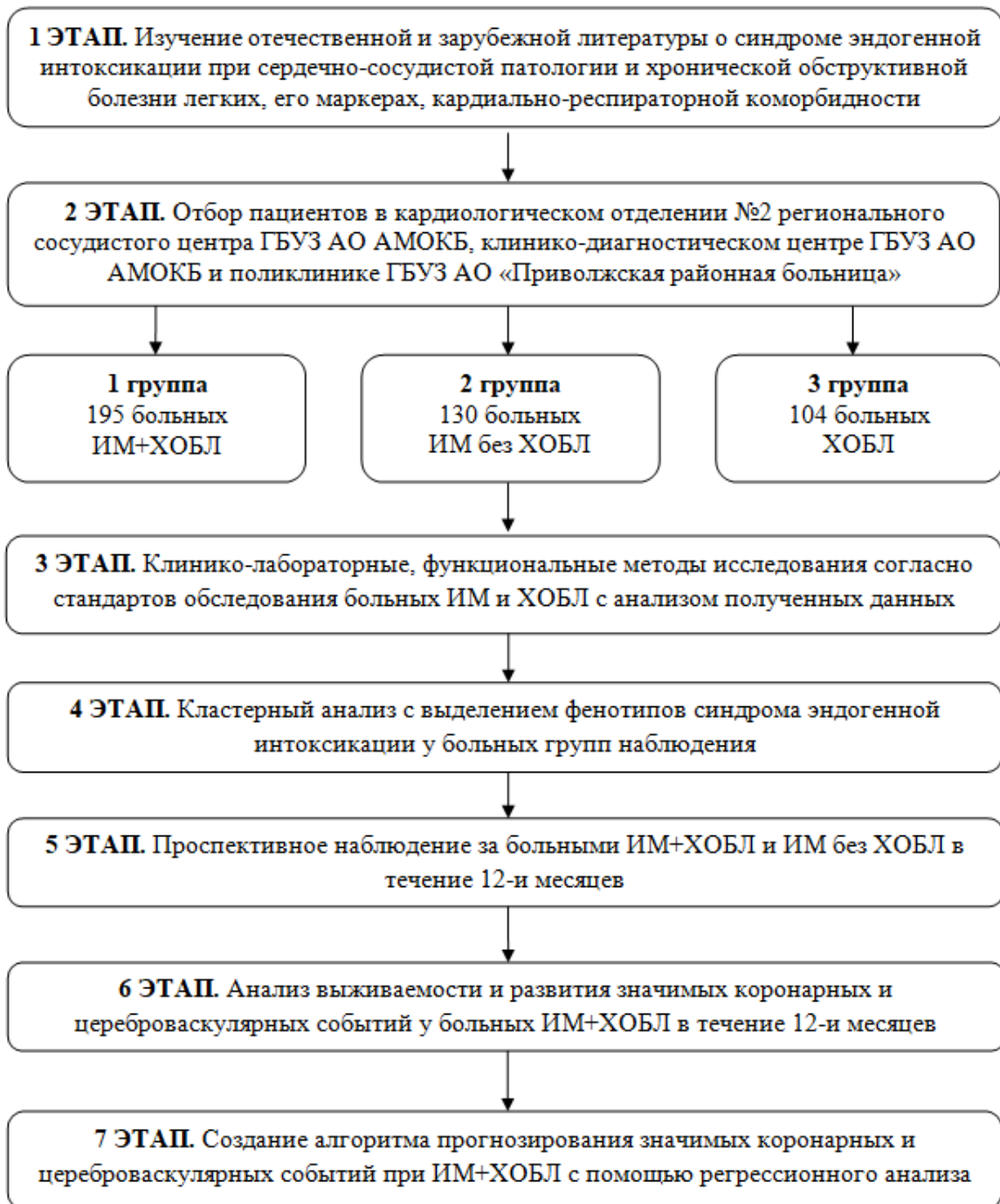


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование проводили в период с 2016 по 2021 годы. Базами, на которых выполнялась данная работа, стали: кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», 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).

2.2. Характеристика групп наблюдения

Для решения поставленных задач было 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 г.) [164], «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации» [110; 111], «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации» [16; 112].

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 пациентов в основную группу наблюдения 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.

Критериями невключения явились: ИМ II-V типа; перенесенный ранее ИМ; ХБП со СКФ < 30 мл/мин/м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; бронхиальная астма и другие заболевания легких, кроме ХОБЛ; сахарный диабет; АГ выше 2-й степени; стенокардия напряжения выше II функционального класса в анамнезе, диффузные заболевания соединительной ткани; острый инфекционный процесс; онкопатология; психические заболевания; значительное снижение когнитивных способностей.

Клинико-анамнестическая характеристика групп наблюдения представлена в таблице 1. Медиана возраста в группах наблюдения составила: 57,0 [54; 59] – в группе контроля, 55,0 [52,0; 60,0] – в группе больных ИМ+ХОБЛ, 56,0 [50,0; 62,0] – в группе больных ИМ без ХОБЛ, 56,0 [53,0; 59,5] – в группе больных ХОБЛ (таблица 1). Таким образом, группы наблюдения были сопоставимы по возрасту ($p=0,718$). Гендерное распределение в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ было следующим: мужчины – 189 (96,9%) человек, женщины – 6 человек (3,1%). Среди пациентов с ИМ без ХОБЛ было 89 (68,5%) мужчин и 41 (31,5%) женщины. В группе больных ХОБЛ было 96 (92,3%) мужчин и 8 (7,7%) женщин. В группе контроля было 70 (63,6%) мужчин и 40 (36,4%) женщин.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	ИМ+ХОБЛ (n=195)	ИМ без ХОБЛ (n=130)	ХОБЛ (n=104)	p
Возраст, полных лет (Me; Q1-Q3)	55,0 [52,0; 60,0]	56,0 [50,0; 62,0]	56,0 [53,0; 59,5]	0,718
Пол, муж.:жен.	189:6	89:41	96:8	
Q-ИМ, n (%)	146 (74,9)	101 (77,7)		0,598
Поражение 2-х и более КА	145 (74,4)	59 (45,4)		<0,001
Наличие осложнений в остром периоде ИМ	84 (41,3)	32 (24,6%)		<0,001
Длительность ИБС, лет	10 [3; 12]	11 [4; 14]	-	0,653
Длительность АГ	9 [2; 10]	9 [3; 10]	6	0,782
Длительность от момента постановки диагноза ХОБЛ, лет	6 [4; 8]	-	7 [4; 9]	0,833
Количество выкуриваемых за день сигарет, шт.	20 [15; 30]	-	20 [20; 30]	0,899
Длительность курения, лет	35 [30; 40]	-	38,0 [34; 41,5]	0,766
Индекс курения, пачка-лет	35,85 [20; 50]		40,0 [34,5; 56,25]	0,655
Степень бронхообструкции, n (%)				
II	68 (34,9)		56 (53,8)	
III	88 (45,1%)		38 (36,5)	
IV	39 (20,0%)		10 (9,7)	
САТ-тест, баллы	18 [14; 21]		12 [10,0; 24,5]	0,074
mMRS тест, баллы	2 [1; 3]		2 [1,5; 3]	0,896
ОФВ ₁ , %	45 [38; 55]		56 [34; 67]	0,788
Группа ABCD, n (%)				
A	42 (21,5%)		26 (25%)	
B	48 (24,6%)		31 (29,8%)	
C	66 (33,9%)		28 (26,9%)	
D	39 (20%)		19 (18,3%)	
Фенотип ХОБЛ, n (%)				
Эмфизематозный	49 (25%)		28 (26,9%)	
Бронхитический	59 (30%)		43 (41,4%)	
Смешанный	87 (45%)		33 (31,7%)	

Примечание: p – статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении

Среди больных ИМ без ХОБЛ Q-ИМ развился у 101 пациента (77,7%), не-Q-ИМ – у 29 (22,3%). Среди больных ИМ+ХОБЛ Q-ИМ имел место у 146 пациентов (74,9%), не-Q-ИМ – у 49 (25,1%).

Все пациенты с ИМ поступили в первые 12 часов от момента начала заболевания. Тромболическая 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 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.

Структура осложнений острого периода ИМ в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ представлена в таблице 2. В целом, у больных ИМ+ХОБЛ осложненное течение ИМ наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ. Осложнения раннего периода развивались у 32 больных (24,6%) ИМ без ХОБЛ и у 84 больных (43,1%) ИМ+ХОБЛ.

Таблица 2 – Структура осложнений острого периода ИМ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

Осложнение	ИМ+ХОБЛ, n=195	ИМ без ХОБЛ, n=130	p
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	64 (32,8%)	25 (19,2%)	<0,001
ОСН, Killip III, n (%)	22 (11,3%)	8 (6,2%)	<0,001
ОСН, Killip IV, n (%)	10 (5,1%)	4 (3,1%)	0,083
ТЭЛА, n (%)	6 (3,1%)	2 (1,5%)	0,755
Разрыв миокарда, n (%)	2 (1%)	1 (0,8%)	0,986
Всего больных с осложнениями острого периода ИМ (с учетом пациентов с несколькими осложнениями одновременно)	84 (43,1%)	32 (24,6%)	0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении

В структуре осложнений статистически значимые различия выявлены только по частоте развития синусовой тахикардии – 71 (36,4%) у больных ИМ+ХОБЛ и 27 (20,8%) – у больных ИМ (таблица 3). Что касается других нарушений ритма и проводимости (желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown, ФП, пароксизмальная желудочковая тахикардия) и ОСН (кардиогенный шок и отек легких), то в группе больных ИМ+ХОБЛ эти осложнения встречались чаще, однако различия по сравнению с группой больных ИМ без ХОБЛ не были статистически значимыми, а лишь демонстрировали тенденцию. Следует отметить, что пароксизмальная желудочковая тахикардия не встречалась среди пациентов с ИМ без ХОБЛ, в то время как у больных ИМ+ХОБЛ она регистрировалась у 3-х человек (1,5%).

Таблица 3 – Частота осложнений острого периода ИМ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

Осложнения		Больные ИМ+ХОБЛ n=195	Больные ИМ без ХОБЛ n=130	p
Нарушения ритма и проводимости	Синусовая тахикардия	71 (36,4%)	27 (20,8%)	0,03
	Желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown	41 (21%)	18 (13,8%)	0,17
	ФП	16 (8,2%)	5 (3,8%)	0,14
	Пароксизмальная желудочковая тахикардия	3 (1,5%)	0	0,16
	АВ блокада I-II степени	8 (4,1%)	4 (3,1%)	0,64

Примечание: p – статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении

Все больные ИМ получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с национальными рекомендациями российского кардиологического общества по диагностике и лечению ИМ, включавшую антикоагулянты, двойную дезагрегантную терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, статины, диуретики (по показаниям) [110-112].

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 АКШ.

Распределение по степеням бронхообструкции у больных ХОБЛ было следующим: II – 56 (53,8%), III – 38 (36,5%), IV – 10 (9,7%) человек, у больных ИМ+ХОБЛ: II – 68 (34,9%), III – 88 (45,1%), IV – 39 (20,0%) человек.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с основополагающим документом «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [216-218]. Все больные ХОБЛ получали стандартные схемы терапии, предусмотренные рекомендательными документами [155-157]: β -адреномиметики короткого и длительного действия, антихолинэргические препараты и их комбинации.

Медиана времени, прошедшего от момента постановки диагноза ХОБЛ, среди пациентов с ХОБЛ составила 7 [4; 9] лет, среди пациентов с ИМ+ХОБЛ – 6 [4; 8] лет.

Все пациенты с ХОБЛ на момент включения в исследование имели длительный стаж курения (индекс курения – 10 и более пачка-лет) либо прекращение курения в недавнем прошлом, в этом случае срок отказа от данной привычки не превышал 1 года. Все обследуемые лица группы контроля были некурящие. Стаж курения в группе больных ИМ+ХОБЛ составил 35 [30; 40] лет, у больных ХОБЛ – 38,0 [34; 41,5] года. Среднее количество выкуриваемых за день сигарет в обеих

группах составило 20 шт. Индекс курения у больных ИМ+ХОБЛ составил 35,85 [20; 50] пачка/лет, у больных ХОБЛ – 40,0 [34,5; 56,25] пачка/лет.

Распределение пациентов на подгруппы проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2020 г [218]. В зависимости от результатов САТ-теста, количества баллов по шкале mMRC и частоты обострений ХОБЛ выделяли 4 группы пациентов: А – с невыраженными симптомами и редкими обострениями, В – с выраженными симптомами и редкими обострениями, С – с невыраженными симптомами с частыми обострениями и D – с выраженными симптомами и частыми обострениями. Среди больных ИМ+ХОБЛ группы распределились следующим образом: А – 42 (21,5%), В – 48 (24,6%), С – 66 (33,9%), D – 39 (20%) человек. В когорте ХОБЛ распределение групп было следующим: А – 26 (25%), В – 31 (29,8%), С – 28 (26,9%) и D – 19 (18,3%).

Кроме того, больные ХОБЛ, как в основной группе, так и в группе сравнения 2, были распределены на подгруппы в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Фенотип ХОБЛ устанавливался на основании клинических данных, результатов физического обследования и данных компьютерной томографии (КТ). Среди больных ХОБЛ эмфизематозный фенотип ХОБЛ наблюдался у 28 (26,9%), бронхитический – у 43 (41,4%), смешанный – у 33 (31,7%) человек. Среди больных ИМ+ХОБЛ эмфизематозный фенотип ХОБЛ наблюдался у 49 (25%), бронхитический – у 59 (30%), смешанный – у 87 (45%) человек.

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 клинически значимых исходов учитывали повторный ИМ, инсульт, смерть вследствие кардиальных причин. Совокупность указанных больших

сердечно-сосудистых событий объединилась в нашем исследовании в комбинированную конечную точку (ККТ) [181].

2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения

2.3.1. Общеклинические методы исследования

Контакт с участниками исследования складывался из опроса, осмотра, физического и лабораторно-инструментальных исследований.

Пациентам проводились:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Общий анализ мокроты.
4. Биохимический анализ крови, включавший липидограмму, исследование уровня тропонина в динамике, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, высокочувствительного СРБ.
5. КАГ. Оценку проходимости КА осуществляли на ангиографе «АХИОМ» фирмы «Siemens» (Германия) по методике М. Judkins и М. Sones [225] с применением контраста «Омнипак-350» («GE Healthcare Ireland», Ирландия).
6. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой проекции проводилось на аппарате Philips DigitalDiagnost C50.
7. Спирография проводилась на аппаратах КСП 1 фирмы «Экомед» (Россия) и Spiroanalyzer ST-350R фирмы Fukuda SANGYO (Япония).
8. Пульсоксиметрию осуществляли с помощью переносной модели пульсоксиметра MD 300 C1 (SN: 07161030716) производства «Nonin Medical, Inc.» (США).
9. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях выполнялась на электрокардиографе Cardiovit (Schiller, Швейцария).

10. Эхокардиоскопия выполнялась на сканерах «ALOKA-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии.

11. Компьютерная томография

12. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

13. Консультации узких специалистов (пульмонолог, кардиолог, клинический фармаколог).

14. ИМТ определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / \text{рост в метрах}^2$.

2.3.2. Специальные методы исследования

МСМ (ВСиНММ и ОП)

Уровни ВСиНММ и ОП определяли по методу Малаховой М.Я. (1995 г.) [82], в модификации Николайчика В.В. и др. (1991) [98].

ОП определяли в разведенном супернатанте по методике Лоури с использованием реактива Фолина-Ву-Чиккольтау [236].

Оценивалась величина катаболического пула (КП), являющаяся собой сумму экстинкций в диапазоне длин волн 238-285, и процент катаболического пула (%КП), представляющий собой отношение величины КП к общему количеству ВСиНММ в плазме крови.

$$\%КП = \frac{КП}{ВСиНММ_{пл}}$$

В дальнейшем рассчитывали ряд индексов:

Индекс интоксикации плазмы крови (Иипл) и эритроцитов (Ииэр):

$$\text{ИИпл} = \text{ВСиНММ}_{пл} \times \text{ОП}_{пл}$$

$$\text{ИИэр} = \text{ВСиНММ}_{эр} \times \text{ОП}_{эр}$$

Индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ):

$$\text{ИЭИ} = \text{Иипл} + \text{Ииэр}$$

Коэффициент интоксикации (КИ):

$$КИ = \frac{И_{пл} + И_{иэр}}{И_{пл} \times И_{иэр}}$$

Коэффициент элиминации (КЭ):

$$КЭ = \frac{V_{СiНММм}}{V_{СiНММпл} + V_{СiНММэр}}$$

Индексы клеточной реактивности

Нами анализировались несколько наиболее часто используемых в исследованиях индексов клеточной реактивности, а именно: ЛИИ Кальф-Калифа в модификации Островского В.К. с соавт. (1983), ЯИ Даштаянца, ЛИ, ИСЛК, ИРО.

ЛИИ Островского В.К. с соавт. (1983) рассчитывался по формуле:

$$ЛИИ = (п/я + мц + ю + пл + с/я) / (лимф + мон + э + б)$$

п/я – палочкоядерные нейтрофилы; мц – миелоциты; ю – юные; пл – плазматические клетки; с/я – сегментоядерные нейтрофилы; лимф – лимфоциты; мон – моноциты; э – эозинофилы; б – базофилы.

Норма ЛИИ – от 0,5 до 2,0. При легкой степени ЭИ ЛИИ равен 1,7–2,8, при средней степени – 2,9–6,0, при тяжелой – выше 6,0 [106].

ЯИ Даштаянца – это отношение общего количества (%) моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов к уровню сегментоядерных нейтрофилов. Индекс характеризует скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле. Формула ЯИ:

$$ЯИ = (мон + ю + п/я) / с/я.$$

При величине ЯИ 0,05–0,1 усл. ед. состояние больного удовлетворительное, при 0,3–1,0 усл. ед. – средней тяжести, при индексе более 1,0 усл. ед. – тяжелое [46].

ЛИ представляет собой соотношение лимфоцитов и всех клеток миелоцитарного ряда (миелоциты, метамиелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы). Данный индекс отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. Норма – $0,41 \pm 0,03$ усл. ед. Формула ЛИ:

$$\text{ЛИ} = \text{лимф.} / (\text{ю} + \text{п/я} + \text{с/я})$$

НЛИ представляет собой соотношение клеток миелоцитарного ряда к лимфоцитам. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{НЛИ} = (\text{мц} + \text{п/я} + \text{с/я}) / \text{лимф.}$$

ИСЛК определяется по формуле:

$$\text{ИСЛК} = (\text{э} + \text{б} + \text{н} (\text{с/я}, \text{п/я}, \text{ю}, \text{мц})) / (\text{мон} + \text{лимф})$$

Референсные значения ИСЛК 1,5-2,5. Повышение ИСЛК свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности.

ИРО рассчитывается по формуле:

$$\text{ИРО} = \text{л.}, \text{ тыс./л} / (\text{возраст больного, лет} \times \text{ЛИИ}).$$

Определение маркеров апоптоза

Мононуклеары, находящихся в апоптозе, исследовали с использованием набора реагентов «Annexin-V-FITC/7AAD» («Beckman Coulter», США). Образцы клеток анализировали в течение 30 мин на проточном цитофлуориметре «Navios» («Beckman Coulter», США).

Принцип действия реактивов основан на способности аннексина V избирательно связываться с белком фосфатидилсерином, появляющимся на внешней поверхности клеточных мембран на начальных стадиях апоптоза, и специфичном связывании 7-аминоактиномицина (7AAD) с нуклеотидными парами гуанин-цитозин в ДНК.

Результаты исследования представлены двухпараметрической диаграммой, которая разделена на квадранты. В каждом из квадрантов регистрируются определенные популяции мононуклеаров: 1) живые клетки (дают низкие сигналы FITC и 7-AAD), 2) клетки раннем апоптозе (высокий сигнал FITC и низкий 7-AAD), 3) клетки с признаками позднего апоптоза (низкий сигнал FITC и высокий 7-AAD), 4) некротические клетки (высокие сигналы FITC и 7-AAD).

Определение маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты

Исследование МДА проводилось по методу К. Jagi (1968) в модификации М. Uchiyama, М. Mihara (1995) с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (набор TBARS (TCA Method) Assay Kit, производства «Cayman Chemical Company», США). Уровни продуктов окисления белков (Advanced Oxidation Protein Product, AOPP) определяли с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Imundiagnostik» (Германия). Уровень общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/ Zn, Mn и FeSOD) определяли с помощью коммерческого диагностического набора «SOD kit» фирмы «Randox Laboratories LTD», United Kingdom. Для оценки состояния антиоксидантной защиты методом спектроскопии определялся общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС).

Маркеры воспаления

Определение уровня высокочувствительного СРБ производили методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением с применением диагностического набора «CRP (HS) Wide Range HTI» фирмы «High Technology Inc.», США. Каталогный № HTI-C7568-100.

Лактоферрин определялся в сыворотке крови методом ИФА при помощи набора реагентов фирмы Hycult biotech (Нидерланды).

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США).

Все количественные признаки в группах и отдельных подгруппах проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при количестве наблюдений более 50) и Шапиро-Уилка (при количестве наблюдений менее 50). 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 четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при значениях ожидаемого явления менее 10 – с помощью точного критерия Фишера, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), относительного риска (ОР) и оценкой связи по значению коэффициента V Крамера. Корреляция между непрерывными значениями в группах с распределением, отличным от нормального, проводилась методом Спирмена. Для группировки изученных показателей с целью формирования вариантов СЭИ был применен двухэтапный кластерный анализ. Для определения типа СЭИ у больных групп наблюдения был использован 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 с пошаговым включением переменных в модель. Для оценки качества предложенных моделей рассчитывались следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), диагностическая эффективность (ДЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ3.1. Уровни веществ со средней и низкой молекулярной массой и олигопептидов в
группах наблюдения

Нами были определены уровни ВСиНММ и ОП у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ.

Показатели ВСиНММ и ОП определялись нами в плазме крови, эритроцитах и моче. При сопоставлении уровней ВСиНММ в плазме крови обследованных методом Краскела-Уоллиса были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 4 – 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 соматически здоровых лиц, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ИМ без ХОБЛ

Наиболее высокие значения ВСиНММ в плазме крови регистрировались у больных ИМ+ХОБЛ. Уровень ВСиНММ здесь составил 25,29 [21,54; 33,71] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Значения уровней ОП в плазме крови в обеих группах были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), причем у больных ХОБЛ уровень ОП в плазме крови был статистически значимо выше, чем у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень ОП в плазме крови регистрировался у больных ИМ+ХОБЛ – 0,92 [0,69; 1,44] г/л. Он более чем в два раза превышал соответствующий показатель в группе контроля ($p < 0,001$) и в группах с мононозологиями – ХОБЛ ($p < 0,001$) и ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Изменения ВСиНММ и ОП в эритроцитах были аналогичны изменениям ВСиНММ в плазме крови (таблица 5).

Таблица 5 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах в группах наблюдения

Индекс	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	29,62 [26,24; 37,88] $p_1 < 0,001$	23,88 [18,13; 26,74] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	26,23 [16,22; 37,66] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,99 [0,84; 1,66] $p_1 < 0,001$	0,73 [0,52; 0,83] $p_1 = 0,004$ $p_2 < 0,001$	0,83 [0,62; 1,73] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

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

Нами были сопоставлены уровни ВСиНММ и ОП в моче в группах наблюдения (таблица 6).

В группе больных ИМ+ХОБЛ определялся наиболее низкий уровень ВСиНММ в моче. Он составил 26,82 [22,72; 29,84] усл. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), больными ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и больными ХОБЛ ($p < 0,001$).

Наиболее низкие уровни ОП в моче также выявлялись у больных ИМ+ХОБЛ – 4,18 [3,42; 4,84] г/л, что было статистически значимо ниже значений в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таблица 6 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче 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.	34,7 [30,15; 39,51]	26,82 [22,72; 29,84] $p_1 < 0,001$	34,22 [30,15; 37,93] $p_1 = 0,23$ $p_2 < 0,001$	32,92 [22,9; 38,45] $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,01$
ОП, г/л	5,44 [4,93; 6,5]	4,18 [3,42; 4,84] $p_1 < 0,001$	5,41 [4,88; 6,42] $p_1 = 0,17$ $p_2 < 0,001$	5,38 [2,63; 6,42] $p_1 = 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,13$

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

Таким образом, во всех группах наблюдения были выявлены существенные изменения уровней ВСиНММ и ОП по сравнению с контролем. Уровни ВСиНММ и ОП повышались как в плазме крови, так и в эритроцитах. У больных ХОБЛ изменения были более выраженными, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ. Однако наиболее высокие уровни ВСиНММ и ОП выявлялись у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. Уровни ВСиНММ и ОП в моче снижались только в группе коморбидных пациентов, что свидетельствует о нарушении элиминации эндотоксинов и о большей выраженности ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ.

В дальнейшем нами рассчитывался КП и %КП. На спектрограмме в диапазоне волн 238-242 нм регистрируются продукты катаболического происхождения. Поскольку в норме их количество незначительно, то обычно на длинах волн 238-242 нм спектрограмма сопряжена с осью абсцисс. Начиная с длины волны 246 нм, спектрограмма имеет равномерно восходящие экстинкции, достигающие своего максимума на длине волны 282 нм. При накоплении в организме эндогенных токсинов увеличиваются экстинкции при длинах волн 238-242 нм. Сумма экстинкций в диапазоне длин волн 238-285 нм характеризует наличие ЭИ и именуется КП.

Полученные данные о значениях КП в группах наблюдения представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Уровень КП плазмы крови в группах наблюдения

Показатель	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	4,83 [4,21; 5,77] $p_1 < 0,001$	2,52 [1,46; 2,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,33 [2,17; 4,93] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
%КП	15,77 [10,72; 22,68]	18,77 [15,28; 24,01] $p_1 < 0,001$	22,42 [11,77; 34,43] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$	22,01 [14,91; 34,23] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,4$

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

Наиболее высоким КП был у больных ИМ+ХОБЛ – 4,83 [4,21; 5,77]. Это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ ($p < 0,001$).

У больных ИМ без ХОБЛ %КП составил 22,42 [11,77; 34,43], что статистически значимо превышало значение данного показателя в группе контроля ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ %КП составил 22,01 [14,91; 34,23], что статистически значимо превышало соответствующий показатель в группе контроля – 15,77 [10,72; 22,68] ($p < 0,001$) и было сопоставимо со значениями в группе больных ИМ без ХОБЛ ($p = 0,4$). В группе больных ИМ+ХОБЛ %КП составил 18,77 [15,28; 24,01], что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), но ниже, чем в группах больных ИМ без ХОБЛ ($p = 0,007$) и ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таким образом, в группах больных ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ отмечалось увеличение КП и %КП, что свидетельствует о развитии эндотоксикоза при каждом из этих заболеваний. Большая величина КП у больных ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ позволяет думать о более выраженной интоксикации при ХОБЛ, чем при ИМ. Наиболее высокие значения КП у больных ИМ+ХОБЛ свидетельствуют о взаимоусугубляющем влиянии хронической респираторной и острой коронарной патологии. Более низкий %КП у коморбидных больных по сравнению с больными с монозологиями (ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ) мы связываем со

статистически значимо более высоким уровнем ВСиНММ у больных ИМ+ХОБЛ и считаем более оправданным при оценке ЭИ использовать именно величину КП.

Также мы рассчитали и сопоставили ряд индексов ЭИ. Они удобны для суммарной оценки выраженности ЭИ, так как единый числовой показатель аккумулирует несколько величин, и упрощает анализ данных в сравниваемых группах. Рассчитывались ИИпл и ИИэр. На основе данных показателей рассчитывался ИЭИ, КИ и КЭ. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Индексы и коэффициенты интоксикации в группах наблюдения

Показатель		Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
ИИ	ИИпл	3,92 [2,49; 6,05]	23,52 [16,02; 38,61] $p_1 < 0,001$	4,79 [2,57; 12,76] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	9,93 [6,56; 42,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	ИИэр	12,26 [9,34; 18,22]	32,9 [23,62; 58,17] $p_1 < 0,001$	17,13 [11,66; 21,62] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,33 [10,82; 62,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ИЭИ		16,44 [12,85; 23,74]	55,39 [44,23; 94,67] $p_1 < 0,001$	21,11 [15,45; 33,68] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	31,4 [20,61; 104,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КИ		0,33 [0,25; 0,49]	0,08 [0,04; 0,09] $p_1 < 0,001$	0,27 [0,13; 0,46] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,15 [0,04; 0,22] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КЭ		1,27 [1,15; 1,38]	0,48 [0,43; 0,53] $p_1 < 0,001$	0,99 [0,8; 1,15] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,77 [0,59; 1,09] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,005$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ХОБЛ

Наиболее высокий ИИпл регистрировался у больных ИМ+ХОБЛ – 23,52 [16,02; 38,61]. Он был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ ($p < 0,001$).

Аналогичные изменения наблюдались и при сопоставлении ИИэр. У больных ИМ+ХОБЛ отмечался максимальный ИИэр – 32,9 [23,62; 58,17]. Это статистически значимо превышало соответствующий показатель в группе контроля ($p<0,001$), у больных ХОБЛ ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). У больных ИМ без ХОБЛ ИИэр составил 17,13 [11,66; 21,62], статистически значимо превышая значения в группе контроля ($p<0,001$). В группе больных ХОБЛ ИИэр составил 21,33 [10,82; 62,92], что статистически значимо превышало значения соответствующего показателя в группе контроля ($p<0,001$) и в группе больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Интегральной характеристикой ЭИ является ИЭИ. Наиболее высоким ИЭИ был в группе больных ИМ+ХОБЛ – 55,39 [44,23; 94,67]; это было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$), у больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$) и у больных ХОБЛ ($p<0,001$).

Еще одним интегральным индексом ЭИ является КИ, представляющий собой соотношение суммы и произведения ИИ плазмы крови и эритроцитов. Очевидно, что величина КИ обратно пропорциональна степени ЭИ. Минимальные значения КИ регистрировались у больных ИМ+ХОБЛ – 0,08 [0,04; 0,09], это было статистически значимо ниже значений в группе контроля ($p<0,001$), у больных ХОБЛ ($p<0,001$) и больных ИМ без ($p<0,001$).

Наиболее низкие значения КЭ отмечались в группе больных ИМ+ХОБЛ – 0,48 [0,43; 0,53]. Это было статистически значимо ниже как относительно группы контроля, так и по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ, где величина КЭ составила 0,99 [0,8; 1,15] и 0,77 [0,59; 1,09] соответственно. При этом значения в группах больных ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ были статистически значимо ($p<0,001$) ниже по сравнению с контролем. При сравнении значений между собой статистически значимо более низкие значения определялись у больных ХОБЛ – 0,77 [0,59; 1,09] ($p=0,005$).

Таким образом, наиболее высокие значения ИИ в плазме крови и эритроцитах, КЭ, а также интегрального ИЭИ, рассчитанного на их основе, регистрирова-

лись в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. ИЭИ в этой группе наблюдения более чем в три раза превышал значения соответствующего показателя в группе контроля. У больных с мононозологиями ИЭИ также был существенно выше, чем у лиц контрольной группы. При этом ИЭИ у больных ХОБЛ был существенно выше, чем у больных ИМ без ХОБЛ. Это наводит на мысль, что основной вклад в развитие СЭИ вносит персистирующее системное воспаление. Максимально высокий уровень ИЭИ у коморбидных пациентов ИМ+ХОБЛ свидетельствует о негативном влиянии хронического СЭИ на течение острой коронарной патологии и предрасполагает к углубленному изучению данных характеристик у коморбидных больных.

При анализе уровней ВСиНММ и ОП учитываются не только цифровые значения длин волн, но и форма спектрограмм (рисунок 2).

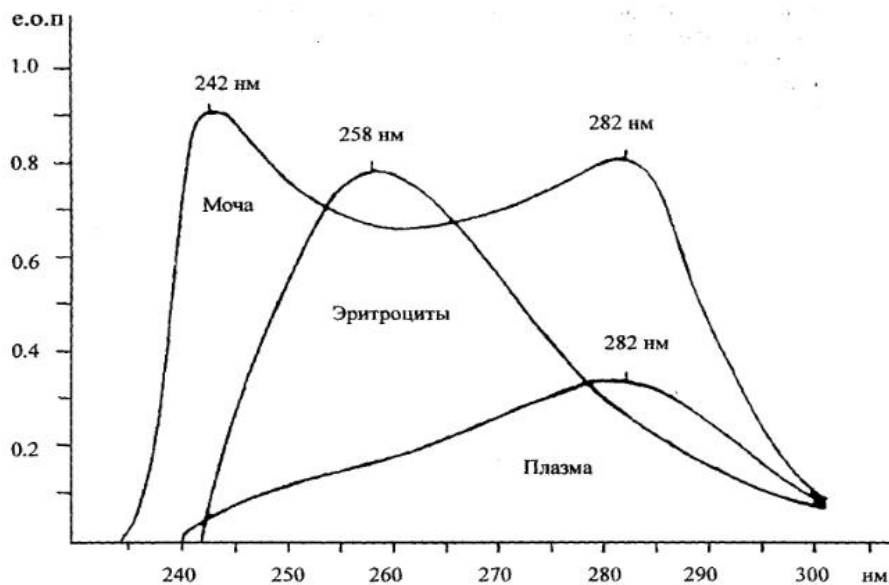


Рисунок 2 – Нормальные спектрограммы плазмы крови, эритроцитов и мочи (по Малаховой М.Я.)

Спектрограмма здорового человека имеет форму параболы. Начало спектрограммы плазмы крови сопряжено с длиной волны 244-246 нм. Появление ее на меньших длинах волн, в диапазоне 238-242 нм, свидетельствует о СЭИ, так как в этом спектре длин волн регистрируются вещества катаболического происхождения (рисунок 3).

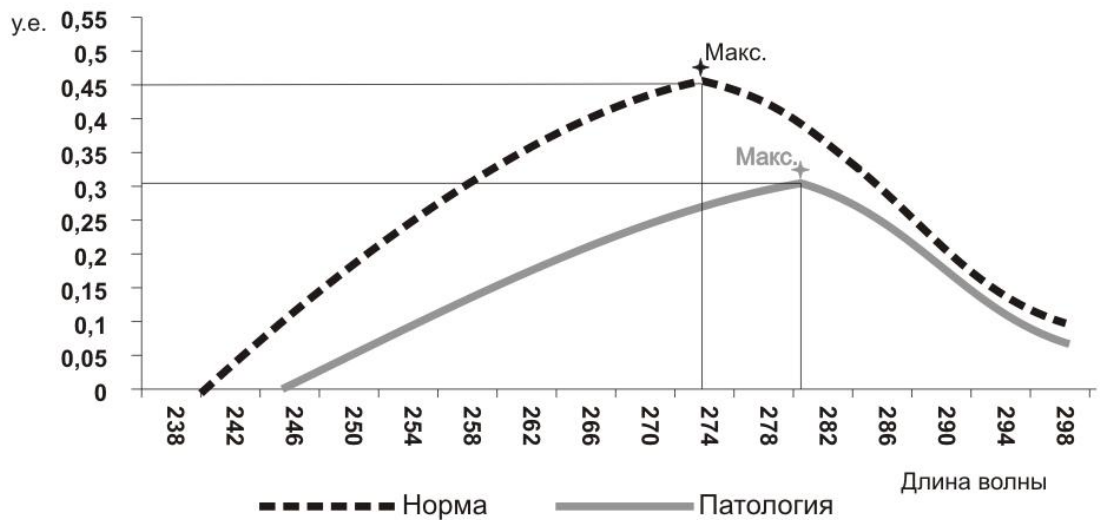


Рисунок 3 – Спектрограмма плазмы крови в норме и при ЭИ

В диапазоне 246-282 нм спектрограмма имеет равномерно восходящую форму с максимумом экстинкций при λ 282 нм. При наличии СЭИ максимум спектрограммы смещается влево, то есть регистрируется на меньшей длине волны, при этом высота расположения экстинкций увеличивается. Поэтому при визуальной оценке спектрограмм нами учитывалось смещение максимальной длины волны (λ max), отрыв начальных значений при λ 238 нм, смещение высоты расположения экстинкций.

При анализе спектрограмм других биологических жидкостей (эритроцитов, мочи) изменения оценивались аналогично.

Анализ визуальной оценки спектрограмм представлен в таблице 9. Во всех группах наблюдения отмечалось смещение λ max. Но если в группе больных ИМ без ХОБЛ смещение λ max имело место у 40 человек против 3 в группе контроля ($p < 0,001$), то в группе больных ХОБЛ данное изменение наблюдалось в два раза чаще, чем среди больных ИМ без ХОБЛ – у 84 человек, и было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). Наиболее часто смещение λ max наблюдалось в группе больных ИМ+ХОБЛ. Смещение λ max на спектрограммах

среди этих больных имело место в 133 случаях, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и сопоставимо с группой больных ХОБЛ ($p = 0,36$).

Таблица 9 – Характеристика экстинкций спектрограмм в группах наблюдения

Показатель	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
Смещение λ max	3	133 $p_1 < 0,001$	40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	84 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,36$ $p_3 < 0,001$
Отрыв начальных значений при λ 238 нм	-	133 $p_1 < 0,001$	114 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,14$	84 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,36$ $p_3 = 0,67$
Смещение высоты расположения экстинкций	3	190 $p_1 < 0,001$	40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	84 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Смещение максимальных экстинк- ций эритроцитов	9	190 $p_1 < 0,001$	118 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,66$	92 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,58$ $p_3 = 0,89$
Увеличение высоты расположения пика экстинкций эритроцитов	3	190 $p_1 < 0,001$	40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	84 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ХОБЛ

Отрыв начальных значений при λ 238 нм среди пациентов группы контроля не регистрировался. Однако он имел место во всех остальных группах наблюдения. Отрыв начальных значений при λ 238 нм определялся у 114 больных ИМ без ХОБЛ, у 84 больных ХОБЛ и у 133 больных ИМ+ХОБЛ. Это всякий раз было статистически значимо по сравнению с контролем ($p < 0,001$ для всех групп), но было сопоставимо между собой в группах больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ ($p = 0,67$ – между больными ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ; $p = 0,14$ – между больными ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ; $p = 0,36$ – между больными ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ).

Смещение высоты расположения экстинкций на спектрограммах отмечалось у 3-х больных из группы контроля. В других группах данное изменение име-

ло место статистически значимо чаще по сравнению с группой контроля и встречалось у 40 больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$), у 84 больных ХОБЛ ($p < 0,001$) и у подавляющего большинства больных ИМ+ХОБЛ – у 190 человек ($p < 0,001$). При этом частота выявления смещения высоты расположения экстинкций у больных ИМ+ХОБЛ статистически значимо превышала частоту выявления данного изменения в группе больных ИМ без ХОБЛ и в группе больных ХОБЛ ($p < 0,001$).

При визуальной оценке экстинкций эритроцитов спектрограмм смещение максимальных экстинкций в сторону меньшей длины волны в сочетании с увеличением высоты расположения пика экстинкций эритроцитов наблюдалось у 9 лиц контрольной группы, у 118 больных ИМ без ХОБЛ, у 92 больных ХОБЛ и у 190 больных ИМ+ХОБЛ. Во всех случаях частота регистрации данного изменения была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и не имела статистически значимых различий между группами больных ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ ($p = 0,89$), ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ ($p = 0,66$), ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ ($p = 0,58$).

Таким образом, изменения спектрограмм наблюдались во всех группах наблюдения. Наиболее часто визуальные характеристики спектрограмм менялись в группе коморбидных больных. Они проявлялись смещением λ_{max} , отрывом начальных значений при λ 238 нм, смещением высоты расположения экстинкций плазмы крови и максимальных экстинкций эритроцитов, а также увеличением высоты расположения пика экстинкций эритроцитов. Эти изменения свидетельствуют о нарастании пула ВСиНМ и ОП, то есть эндотоксемии.

Следует отметить, что визуальный анализ спектрограмм не позволяет дать целостную интерпретацию эндотоксемии. Поэтому исследователями предложены классификации ЭИ, учитывающие сочетания имеющихся изменений спектрограмм. Так, Малаховой М.Я. с соавт. (1993) [83] предложено выделять пять последовательно сменяющих друг друга фаз развития ЭИ: I – компенсаторно-приспособительная фаза; II – фаза неполной компенсации; III – фаза обратимой декомпенсации систем детоксикации; IV – фаза несостоятельности систем гомео-

стаза и необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации; V – фаза полной дезинтеграции систем и органов детоксикации, или терминальная.

В основе градации лежит перераспределение ВСиНММ между биологическими средами (таблица 10).

Таблица 10 – Фазы ЭИ по распределению ВСиНММ и ОП в биологических средах организма

	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза	V фаза
ВСиНММ пл	N	↗	↗↗	↗↗↗	↗↗ или ↗
ВСиНММ эр	↗	↗↗	↗↗↗	↗↗	N

В первой (латентной) фазе наблюдается повышение ВСиНММ в эритроцитах, концентрация их в плазме крови неизменна. Образующиеся в этой фазе эндотоксины беспрепятственно элиминируются из организма, так как работа органов выделения не нарушена. Во второй фазе, наряду с дальнейшим нарастанием концентрации ВСиНММ в эритроцитах, существенно увеличивается содержание ВСиНММ в плазме крови. Несмотря на неизменную работу органов выделения, в организме происходит накопление эндотоксинов, так как их продукция превышает элиминацию. Третья фаза, она еще называется фазой полного насыщения, концентрация ВСиНММ в эритроцитах максимальна, а содержание эндотоксинов в плазме крови продолжает повышаться по сравнению с предыдущей фазой. В четвертой фазе (декомпенсации органов детоксикации) происходит дальнейшее нарастание количества ВСиНММ в плазме крови, в то время как в эритроцитах их концентрация снижается, что обусловлено снижением проницаемости мембраны эритроцитов. Эта фаза характеризуется необратимостью изменений. Пятая фаза – терминальная, в ней эндотоксины поступают в клетки, вызывая их апоптоз, а затем и гибель. Следовательно, содержание ВСиНММ в эритроцитах и в плазме крови снижается по сравнению с предыдущей фазой.

Мы предприняли попытку сравнить частоту встречаемости различных фаз ЭИ в группах наблюдения (таблица 11).

Таблица 11 – Частота встречаемости различных фаз ЭИ в группах наблюдения (по распределению ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах), n (%)

Группа	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Контроль (n=110)	110 (100%)	-	-	-	-
ИМ+ХОБЛ (n=195)	-	5 (2,6%)	57 (29,2%)	122 (62,6%)	11 (5,6%)
ИМ без ХОБЛ (n=130)	12 (9,3%) $p_1 < 0,001$	78 (60%) $p_2 < 0,001$	38 (29,2%) $p_2 = 1$	2 (1,5%) $p_2 < 0,001$	-
ХОБЛ (n=104)	-	10 (9,6%) $p_2 = 0,01$ $p_3 < 0,001$	67 (64,4%) $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$	26 (25%) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1 (1%) $p_2 = 0,11$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p_3 – с группой больных ХОБЛ

В группе контроля ни у кого из обследованных изменений на спектрограммах не отмечалось. У больных ИМ без ХОБЛ спектрограммы без патологических изменений выявлялись у 12 человек (9,3%). Подавляющее большинство больных ИМ без ХОБЛ – 78 человек (60%) – имели I фазу ЭИ. II фаза ЭИ наблюдалась у 38 (29, 2%) больных ИМ без ХОБЛ. У 2 (1,5%) больных ИМ без ХОБЛ выявлялась III фаза ЭИ.

В группе больных ХОБЛ в отклонения спектрограмм наблюдались в 100% случаев. I фаза ЭИ встречалась у 10 (9,6%) больных ХОБЛ, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ. Наиболее часто у больных ХОБЛ регистрировалась II фаза ЭИ. Она выявлялась у 67 (64,4%) больных, что было сопоставимо со встречаемостью II фазы ЭИ среди больных ИМ без ХОБЛ ($p = 0,001$). III фаза ЭИ отмечалась у 26 (25%) больных ХОБЛ, что было статистически значимо выше, чем среди больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У 1 (1%) больного ХОБЛ выявлялась IV фаза ЭИ, отсутствующая в предыдущих группах.

В группе больных ИМ+ХОБЛ также не встречалось неизмененных спектрограмм. I фаза ЭИ встречалась у 5 (2,6%) человек, что было сопоставимо с показателем у больных ХОБЛ ($p = 0,01$) и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у больных ИМ без ХОБЛ.

II фаза ЭИ имела место у 57 (29,2%) больных ИМ+ХОБЛ, что было статистически значимо ниже по сравнению с больными ХОБЛ ($p < 0,001$). Частота встречаемости II фазы ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ и у больных ИМ без ХОБЛ была сопоставима ($p = 1$).

В этой группе доминировали больные с III фазой ЭИ – 122 человека (62,6%), что было статистически значимо выше по сравнению с группами больных ИМ без ХОБЛ и больных ХОБЛ ($p < 0,001$).

Среди больных ИМ+ХОБЛ IV фаза ЭИ встречалась в 11 случаях (5,6%), что было сопоставимо с данными в группе больных ХОБЛ ($p = 0,11$).

V фаза ЭИ не выявлялась ни в одной группе наблюдения.

Таким образом, при сопоставлении фаз ЭИ было выявлено, что в группе контроля в 100% случаев наблюдались нормальные спектрограммы. В группе больных ИМ без ХОБЛ более половины обследованных (60%) имели I фазу ЭИ, в то время как у больных ХОБЛ в 64% случаях выявлялась II фаза ЭИ. Этот факт, в сочетании с отсутствием нормальных спектрограмм и выявлением III фазы ЭИ у больных ХОБЛ, наводит на мысль о доминирующем вкладе персистирующего воспаления в развитие СЭИ, нежели острого некротически-воспалительного процесса. Однако сочетание ИМ и ХОБЛ усугубляет процесс накопления эндотоксинов, что проявляется превалированием III фазы ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ (62,6%) и увеличением количества больных с IV фазой ЭИ по сравнению с группой больных ХОБЛ.

Нам представлялось интересным оценить влияние таких факторов, как глубина очага кардионекроза, данные КАГ, наличие осложнений ИМ и степени бронхообструкции на показатели МСМ.

Результаты сравнения ВСиНММ и ОП в плазме крови, эритроцитах и моче у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от глубины поражения миокарда представлены в таблицах 12-14.

Таблица 12 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	24,66 [10,33; 28,9] $p_1 < 0,001$	25,58 [22,11; 33,98] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$	9,32 [7,34; 15,34] $p_1 = 0,75$	10,89 [8,03; 19,88] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	0,93 [0,69; 1,16] $p_1 < 0,001$	0,92 [0,72; 1,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,56$	0,41 [0,31; 0,63] $p_1 = 0,93$	0,53 [0,27; 0,74] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Уровень ВСиНММ в плазме крови у больных с не Q-ИМ без ХОБЛ составил 9,32 [7,34; 15,34] усл.ед., что не имело статистически значимых отличий по сравнению со значениями в группе контроля ($p=0,75$). У больных с Q-ИМ без ХОБЛ данный показатель составил 10,89 [8,03; 19,88] усл.ед., что статистически значимо превышало уровень ВСиНММ в плазме крови как в группе контроля ($p < 0,001$), так и у больных не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

У больных не Q-ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ в плазме крови составил 24,66 [10,33; 28,9] усл.ед., что было статистически значимо выше относительно контроля ($p < 0,001$) и больных не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных Q-ИМ+ХОБЛ данный показатель составил 25,58 [22,11; 33,98] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$), у больных Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$), однако сопоставимо с подгруппой не Q-ИМ+ХОБЛ ($p=0,007$).

В подгруппе с не Q-ИМ без ХОБЛ уровень ОП в плазме крови практически не отличался от значений в группе контроля и составил 0,41 [0,31; 0,63] г/л. ($p=0,93$). У больных Q-ИМ без ХОБЛ уровень ОП был 0,53 [0,27; 0,74] г/л, что было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$) и у больных не Q-ИМ без ХОБЛ ($p=0,007$).

У больных с не Q-ИМ+ХОБЛ и Q-ИМ+ХОБЛ уровень ОП в плазме крови составил 0,93 [0,69; 1,16] г/л и 0,92 [0,72; 1,51] г/л, что было существенно выше как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и по сравнению с соответствующими подгруппами больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). Между собой в подгруппах с не Q-ИМ+ХОБЛ и Q-ИМ+ХОБЛ значения ОП в плазме крови не имели статистически значимых различий ($p=0,56$).

Данные об уровнях ВСиНММ и ОП в эритроцитах у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	29,62 [26,32; 37,88] $p_1<0,001$	29,51 [26,23; 37,69] $p_1<0,001$ $p_2=0,49$	21,23 [16,49; 25,91] $p_1<0,001$ $p_3=0,001$	24,22 [19,52; 27,19] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,99 [0,84; 1,64] $p_1<0,001$	0,99 [0,85; 1,66] $p_1<0,001$ $p_2=0,93$	0,69 [0,52; 0,79] $p_1=0,62$ $p_3<0,001$	0,75 [0,59; 0,83] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_3<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

В подгруппах с не-Q и Q-ИМ у больных ИМ без ХОБЛ уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 21,23 [16,49; 25,91] усл.ед. и 24,22 [19,52; 27,19] усл.ед. соответственно, что было статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p<0,001$), при этом значения в группе Q-ИМ были статистически значимо выше значений в группе не-Q-ИМ ($p<0,001$).

У больных ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ в эритроцитах при не Q-ИМ составил 29,62 [26,32; 37,88] усл.ед., что было статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p<0,001$) и с больными не Q-ИМ без ХОБЛ ($p=0,001$). Уровень ВСиНММ у больных Q-ИМ+ХОБЛ практически не отличался ($p=0,49$) от значений в подгруппе больных не Q-ИМ+ХОБЛ и составил 29,51 [26,23; 37,69]

усл.ед. При этом он был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$) и в группе больных Q-ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Уровень ОП в эритроцитах у больных не Q-ИМ без ХОБЛ составил 0,69 [0,52; 0,79] г/л, не отличаясь статистически значимо от значений в группе контроля ($p=0,62$). У больных Q-ИМ без ХОБЛ регистрировались более высокие значения ОП в эритроцитах – 0,75 [0,59; 0,83] г/л, статистически значимо превышающие показатели в группе контроля ($p<0,001$) и у больных не Q-ИМ без ХОБЛ ($p=0,002$). Медиана в подгруппах больных ИМ+ХОБЛ была идентичной ($p=0,93$): у больных не Q-ИМ+ХОБЛ уровень ОП в эритроцитах составил 0,99 [0,84; 1,64] г/л, а у больных Q-ИМ+ХОБЛ – 0,99 [0,85; 1,66] г/л. В обоих случаях это было статистически значимо выше значений в группе контроля ($p<0,001$) и в соответствующих подгруппах больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Несколько иные закономерности наблюдались при анализе МСМ в такой биологической жидкости, как моча (таблица 14).

Таблица 14 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	27,26 [24,18; 30,94] $p_1<0,001$	26,73 [22,72; 29,69] $p_1<0,001$ $p_2=0,03$	34,82 [29,88; 37,51] $p_1=0,89$ $p_3<0,001$	34,14 [30,15; 37,93] $p_1=0,13$ $p_2=0,24$ $p_3<0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	4,14 [3,5; 4,88] $p_1<0,001$	4,2 [3,34; 4,84] $p_1<0,001$ $p_2=0,36$	5,62 [4,89; 6,84] $p_1=0,85$ $p_3<0,001$	5,41 [4,88; 6,1] $p_1=0,08$ $p_2=0,21$ $p_3<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Уровень ВСиНММ в моче у больных не Q-ИМ без ХОБЛ достигал 34,82 [29,88; 37,51] усл.ед., что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=0,89$), а у больных Q-ИМ без ХОБЛ – 34,14 [30,15; 37,93] усл.ед., что не имело статистически значимых отличий от значений в группе контроля ($p=0,13$) и у

больных с не Q-ИМ без ХОБЛ ($p=0,24$). У больных ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ был статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля, и составил 27,26 [24,18; 30,94] усл.ед. – при не Q-ИМ+ХОБЛ и 26,73 [22,72; 29,69] усл.ед. – при Q-ИМ+ХОБЛ.

У больных с не Q-ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ статистически значимо превышал соответствующий показатель у больных с не Q-ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$), а у больных с Q-ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ в моче был существенно выше по сравнению с больными с Q-ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). Между подгруппами в зависимости от наличия зубца Q среди больных ИМ+ХОБЛ статистически значимых различий не наблюдалось ($p=0,03$).

У больных ИМ без ХОБЛ уровень ОП не зависел от наличия зубца Q и составил 5,62 [4,89; 6,84] г/л у больных с не Q-ИМ и 5,41 [4,88; 6,1] г/л – у больных с Q-ИМ. Данные в этих подгруппах не имели статистических различий как между собой ($p=0,21$), так и по сравнению с контролем ($p=0,85$ для больных с не Q-ИМ без ХОБЛ и $p=0,08$ – для больных с Q-ИМ без ХОБЛ).

В группе больных ИМ+ХОБЛ уровень ОП в моче составил 4,14 [3,5; 4,88] г/л при отсутствии зубца Q и 4,2 [3,34; 4,84] г/л – при его наличии, что было сопоставимо между собой ($p=0,36$) и статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($p<0,001$) и с соответствующими подгруппами больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Данные о величине КП у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q представлены в таблице 15.

Во всех подгруппах КП статистически значимо превышал значения в группе контроля. У больных с не Q-ИМ без ХОБЛ он составил 2,33 [1,17; 2,96], с Q-ИМ без ХОБЛ – 2,53 [2,13; 2,99] ($p<0,001$). В подгруппах коморбидных больных КП составил при не Q-ИМ+ХОБЛ 4,83 [4,11; 5,77], при Q-ИМ+ХОБЛ – 4,85 [4,22; 5,74], что было статистически значимо выше как по сравнению с контролем ($p<0,001$), так и по сравнению с соответствующими подгруппами больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Таблица 15 – Уровень КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	4,83 [4,11; 5,77] $p_1 < 0,001$	4,85 [4,22; 5,74] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,8$	2,33 [1,17; 2,96] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	2,53 [2,13; 2,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$ $p_3 < 0,001$
ИЭИ	16,44 [12,85; 23,74]	55,1 [35,35; 82,27] $p_1 < 0,001$	55,68 [44,39; 96,54] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,5$	18,36 [14,65; 22,63] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	22,7 [15,79; 33,86] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КИ	0,33 [0,25; 0,49]	0,08 [0,06; 0,15] $p_1 < 0,001$	0,07 [0,04; 0,09] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,27$	0,32 [0,23; 0,47] $p_1 = 0,39$ $p_3 < 0,001$	0,25 [0,13; 0,45] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КЭ	1,27 [1,15; 1,38]	0,49 [0,43; 0,53] $p_1 < 0,001$	0,48 [0,42; 0,52] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1,16 [1,02; 1,23] $p_1 = 1,0$ $p_3 < 0,001$	0,95 [0,77; 1,11] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,349$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Значение КП в подгруппах в зависимости от наличия зубца Q различалось статистически значимо у больных ИМ без ХОБЛ ($p=0,01$) и не имело статистически значимых различий ($p=0,8$) в группе больных ИМ+ХОБЛ.

У больных не Q-ИМ без ХОБЛ ИЭИ составил 18,36 [14,65; 22,63], что было статистически значимо выше значений в группе контроля ($p < 0,001$). У больных Q-ИМ без ХОБЛ ИЭИ был 22,7 [15,79; 33,86], что было значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$) и в подгруппе больных не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных не Q-ИМ+ХОБЛ ИЭИ был существенно выше в сравнении с группой контроля (35,35; 82,27] ($p < 0,001$) и больными не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и составил 55,1 [35,35; 82,27]. У больных Q-ИМ+ХОБЛ ИЭИ составил 55,68 [44,39; 96,54], что значимо превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$), у больных

Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$), но не имело статистически значимых отличий по сравнению с больными не Q-ИМ+ХОБЛ ($p = 0,5$).

КИ у больных не Q-ИМ без ХОБЛ составил 0,32 [0,23; 0,47], что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p = 0,39$). В подгруппе больных с Q-ИМ без ХОБЛ КИ составил 0,25 [0,13; 0,45], что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями в группе контроля и у больных с не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У коморбидных больных с не Q-ИМ+ХОБЛ КИ был статистически значимо ниже как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и по сравнению с больными не Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$), и составил 0,08 [0,06; 0,15]. В подгруппе коморбидных больных с Q-ИМ+ХОБЛ КИ составил 0,07 [0,04; 0,09], что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных с Q-ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$), но не имело статистически значимых отличий по сравнению с больными с Q-ИМ+ХОБЛ ($p = 0,27$).

КЭ не продемонстрировал статистически значимых отличий в подгруппах больных в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ: в группе больных ИМ без ХОБЛ его значения составили 1,16 [1,02; 1,23] и 0,95 [0,77; 1,11] ($p = 0,349$), в группе больных ИМ+ХОБЛ – 0,49 [0,43; 0,53] и 0,48 [0,42; 0,52] ($p = 1,0$).

Нам представлялось интересным сопоставить фазы ЭИ в группах наблюдения в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ. Полученные данные отражены в таблице 16.

Большинство больных с ИМ без ХОБЛ имели I фазу ЭИ, она выявлялась у 19 (65,5%) больных не Q-ИМ без ХОБЛ и у 59 (58,4%) больных Q-ИМ без ХОБЛ. Однако если у остальных 10 (34,5%) больных с не Q-ИМ без ХОБЛ определялись нормальные спектрограммы, то среди больных Q-ИМ без ХОБЛ нормальные спектрограммы были лишь у 2 (2%) больных. У 38 (37,6%) больных Q-ИМ без ХОБЛ определялась II, у 2 (2%) – III фаза ЭИ.

Среди больных ИМ+ХОБЛ 30 человек (61,2%) имели III фазу ЭИ. В подгруппе больных с не Q-ИМ+ХОБЛ нормальные спектрограммы не регистрировались, у 3 (6,1%) определялась I фаза ЭИ, у 30 (61,2%) – III фаза. У больных Q-

ИМ+ХОБЛ также не встречались неизменные спектрограммы. У 2 (1,4%) больных определялась I фаза ЭИ, у 41 (28,1%) – II фаза. Только в подгруппе больных с Q-ИМ+ХОБЛ определялась IV фаза ЭИ – она имела место у 11 (7,5%) больных.

Таблица 16 – Частота встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q (по распределению ВСиНММ и ОП в плазме крови), n (%)

	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Контроль (n=110)	110 (100%)	-	-	-	-
Не Q-ИМ +ХОБЛ, (n=49)	-	3 (6,1%)	16 (32,7%)	30 (61,2%)	-
Q-ИМ +ХОБЛ, (n=146)	-	2 $p_2=0,22$	41 $p_2=0,66$	92 $p_2=0,91$	11
Не Q-ИМ без ХОБЛ (n=29)	10 (34,5%)	19 (65,5%) $p_3<0,001$	-	-	-
Q-ИМ без ХОБЛ (n=101)	2 (2%) $p_2<0,001$	59 (58,4%) $p_2=0,73$ $p_3<0,001$	38 (37,6%) $p_3=0,26$	2 (2%) $p_3<0,001$	-

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Таким образом, при сопоставлении большинства показателей МСМ у больных в зависимости от наличия зубца Q было установлено, что у больных ИМ без ХОБЛ с большей величиной кардионекроза определялись более высокие ВСиНММ и ОП как в плазме крови, так и в эритроцитах по сравнению с больными ИМ без зубца Q. Это свидетельствует о том, что объем зоны некроза влияет на выраженность СЭИ при развитии ИМ в качестве мононозологии. У больных ИМ+ХОБЛ уровни ВСиНММ и ОП были, в целом, значимо выше и не зависели от величины очага некроза. ИЭИ, КИ и КЭ продемонстрировали те же закономерности. На основании полученных результатов можно предположить, что ХОБЛ является доминирующей причиной хронического СЭИ, а развитие острой коронарной патологии на этом фоне лишь усугубляет имеющуюся ЭИ.

Уровни МСиНММ и ОП как у больных ИМ без ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ в моче не продемонстрировали зависимости от наличия зубца Q. Это

свидетельствует о том, что нарушение функции органов выделения, имеющее место в общей группе больных ИМ+ХОБЛ, не связано с глубиной поражения миокарда.

Среди больных ИМ без ХОБЛ при наличии зубца Q регистрировались более выраженные фазы ЭИ, среди больных ИМ+ХОБЛ такой закономерности не наблюдалось.

Уровни МСМ у больных ИМ без сопутствующей ХОБЛ и с наличием таковой в зависимости от количества пораженных КА по результатам КАГ представлены в таблицах 17-21. Обращал на себя внимание факт превалирования многососудистого поражения в группе коморбидных больных. Среди больных ИМ без ХОБЛ у 71 человека (64,5%) отмечалось однососудистое поражение, у 59 (35,5%) – многососудистое (2 и более КА). Среди больных ИМ+ХОБЛ у 50 человек (25,6%) отмечалось поражение 1 КА, у 145 (74,4%) – многососудистое. Уровни ВСиНММ и ОП в плазме крови отражены в таблице 17.

Таблица 17 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	24,75 [10,33; 29,32] $p_1 < 0,001$	25,53 [22,11; 33,98] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,12$	9,54 [7,49; 19,44] $p_1 = 0,19$ $p_3 < 0,001$	15,19 [7,54; 21,19] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	0,93 [0,69; 1,16] $p_1 < 0,001$	0,92 [0,72; 1,48] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,76$	0,44 [0,27; 0,62] $p_1 = 0,36$ $p_3 < 0,001$	0,56 [0,27; 0,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА уровень ВСиНММ в плазме крови был сопоставим со значениями в группе контроля ($p=0,19$) и составил 9,54

[7,49; 19,44] усл.ед. В подгруппе больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ в плазме крови составил 15,19 [7,54; 21,19] усл.ед., что было статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p<0,001$) и с больными ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$).

В группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ при поражении 1 КА уровень ВСиНММ достигал 24,75 [10,33; 29,32] усл.ед. Это было существенно выше относительно контроля ($p<0,001$) и больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$). При поражении 2-х и более КА у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ составил 25,53 [22,11; 33,98] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением КА ($p<0,001$), однако было сопоставимо со значениями в группе больных ИМ+ХОБЛ с поражением 1 КА ($p=0,12$).

Уровень ОП в плазме крови в группе больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА составил 0,44 [0,27; 0,62] г/л, что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=0,36$). У больных данной группы с поражением 2-х и более КА ОП в плазме крови повышались до 0,56 [0,27; 0,82] г/л, существенно превосходя показатели в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$). В группе больных ИМ+ХОБЛ уровни ОП в плазме крови были значительно выше. В подгруппе с поражением 1 КА уровень ОП в плазме крови составил 0,93 [0,69; 1,16] г/л, что более чем в 2 раза превышало соответствующий показатель в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ОП в плазме крови составил 0,92 [0,72; 1,48] г/л. Это было статистически значимо выше по сравнению со значениями в группе контроля ($p<0,001$) и больными ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением ($p<0,001$), но не имело статистически значимых отличий по сравнению с группой больных ИМ+ХОБЛ с однососудистым поражением ($p=0,76$).

Данные об уровнях ВСиНММ в эритроцитах у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	29,66 [26,32; 37,88] $p_1 < 0,001$	29,47 [26,23; 37,69] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,46$	23,11 [16,84; 25,91] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	25,13 [18,5; 27,89] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,99 [0,84; 1,67] $p_1 < 0,001$	0,99 [0,85; 1,63] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,84$	0,72 [0,52; 0,82] $p_1 = 0,39$ $p_3 < 0,001$	0,77 [0,59; 0,83] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

В группе больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА уровень ВСиНММ в эритроцитах был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля, и составил 23,11 [16,84; 25,91] усл.ед. У больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 25,13 [18,5; 27,89] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с однососудистым поражением ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с поражением 1 КА уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 29,66 [26,32; 37,88] усл.ед., что было статистически значимо выше по сравнению со значениями в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением КА ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 29,47 [26,23; 37,69] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением ($p < 0,001$). Между собой в подгруппах с одно- и многососудистым поражением у больных ИМ+ХОБЛ статистически значимых различий не отмечалось ($p = 0,46$).

Уровень ОП в эритроцитах у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА был сопоставим со значениями в группе контроля ($p = 0,39$) и составил 0,72 [0,52;

0,82] г/л. Среди больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением данный показатель составил 0,77 [0,59; 0,83] г/л, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p = 0,002$). Медианы в подгруппах больных ИМ+ХОБЛ были идентичны – 0,99 [0,84; 1,67] г/л у больных с однососудистым поражением и 0,99 [0,85; 1,63] – с многососудистым. Данные показатели статистически значимо превышали значения в группе контроля ($p < 0,001$), в аналогичных подгруппах больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и были сопоставимы между собой ($p = 0,84$).

Уровни ВСиНММ в моче у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
ВСиНММ, усл. ед.	34,7 [30,15; 39,51]	27,31 [24,18; 35,7] $p_1 < 0,001$	26,72 [22,72; 29,64] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	34,38 [29,88; 39,61] $p_1 = 0,64$ $p_3 < 0,001$	34,12 [30,15; 37,31] $p_1 = 0,11$ $p_2 = 0,31$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	5,44 [4,93; 6,5]	4,16 [3,5; 5,3] $p_1 < 0,001$	4,19 [3,34; 4,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,52$	5,44 [4,93; 6,42] $p_1 = 0,9$ $p_3 < 0,001$	5,36 [4,84; 6,1] $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,01$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных ИМ без ХОБЛ уровни ВСиНММ в моче составили 34,38 [29,88; 39,61] усл.ед. при однососудистом поражении и 34,12 [30,15; 37,31] усл.ед. – при многососудистом. В обеих подгруппах уровни ОП в моче были сопоставимы со значениями в группе контроля ($p = 0,64$ и $p = 0,11$) и между собой ($p = 0,31$). У больных ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ в моче составил 27,31 [24,18; 35,7] усл.ед., что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p < 0,001$).

У больных ИМ+ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ в моче был еще более низким и составил 26,72 [22,72; 29,64] усл.ед., что было статистически значимо ниже значений среди лиц контрольной группы ($p<0,001$) и больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением ($p<0,001$), но не отличалось статистически значимо от значений у лиц данной группы с однососудистым поражением ($p=0,02$).

Медиана уровня ОП в моче у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА была идентична значениям в группе контроля ($p=0,9$) и составила 5,44 [4,93; 6,42] г/л. У больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением данный показатель составил 5,36 [4,84; 6,1] г/л, что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями в группе контроля ($p=0,01$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p=0,01$). У больных ИМ+ХОБЛ уровень ОП в моче не имел статистически значимых отличий в подгруппах с одно- и многососудистым поражением ($p=0,52$) и составил 4,16 [3,5; 5,3] г/л и 4,19 [3,34; 4,84] г/л соответственно. При этом уровни ОП в обеих подгруппах коморбидных больных ИМ+ХОБЛ были статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$) и в соответствующих подгруппах больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). Уровни КП и индексов интоксикации у больных групп наблюдения с одно- и многососудистым поражением представлены в таблице 20.

Среди больных ИМ без ХОБЛ ($p=0,09$) и ИМ+ХОБЛ ($p=0,98$) не было выявлено статистически значимых отличий величины КП в зависимости от количества пораженных КА.

Уровень КП у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА составил 2,52 [1,24; 2,96], у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 2 и более КА – 2,53 [2,13; 2,99], что было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с однососудистым поражением величина КП достигала 4,85 [4,11; 5,32], что было статистически значимо выше, чем соответствующий показатель в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$). У больных ИМ без ХОБЛ с поражением 2 и более КА

величина КП составила 4,83 [4,22; 5,7], что было статистически значимо выше значений данного показателя в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением ($p<0,001$).

Таблица 20 – Уровень КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	4,85 [4,11; 5,32] $p_1<0,001$	4,83 [4,22; 5,7] $p_1<0,001$ $p_2=0,98$	2,52 [1,24; 2,96] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	2,53 [2,13; 2,99] $p_1<0,001$ $p_2=0,09$ $p_3<0,001$
ИЭИ	16,44 [12,85; 23,74]	55,13 [35,35; 82,86] $p_1<0,001$	55,6 [44,39; 95,69] $p_1<0,001$ $p_2=0,69$	19,62 [15,10; 30,6] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	28,71 [15,79; 35,99] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
КИ	0,33 [0,25; 0,49]	0,08 [0,05; 0,15] $p_1<0,001$	0,07 [0,04; 0,09] $p_1<0,001$ $p_2=0,4$	0,31 [0,14; 0,47] $p_1=0,008$ $p_3<0,001$	0,16 [0,12; 0,45] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
КЭ	1,27 [1,15; 1,38]	0,49 [0,43; 0,54] $p_1<0,001$	0,48 [0,42; 0,52] $p_1<0,001$ $p_2=1,0$	1,1 [0,94; 1,18] $p_1=0,065$ $p_3<0,001$	0,82 [0,76; 1,06] $p_1<0,001$ $p_2=0,533$ $p_3<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Среди больных ИМ без ХОБЛ у лиц с поражением 1 КА ИЭИ составил 19,62 [15,10; 30,6], что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$), а у лиц с поражением 2 и более КА – 28,71 [15,79; 35,99], что было статистически значимо выше как по сравнению с контролем ($p<0,001$), так и по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ с однососудистым поражением ($p<0,001$). ИЭИ в подгруппах больных ИМ+ХОБЛ был сопоставим ($p=0,69$) и составил 55,13 [35,35; 82,86] у больных ИМ+ХОБЛ с поражением 1 КА и 55,6 [44,39; 95,69] – у больных ИМ+ХОБЛ с поражением 2 и более КА. Уровни КП в подгруппах ко-

морбидных больных были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с соответствующими подгруппами больных ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

У больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА КИ составил 0,31 [0,14; 0,47], что было сопоставимо со значением у лиц контрольной группы ($p = 0,008$). У больных ИМ без ХОБЛ с поражением 2 и более КА КИ был существенно ниже – 0,16 [0,12; 0,45], статистически значимо отличаясь от значений в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с однососудистым поражением ($p < 0,001$). Наиболее низкие значения КИ определялись у больных ИМ+ХОБЛ. В подгруппе коморбидных больных с однососудистым поражением КИ составил 0,08 [0,05; 0,15], что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, имеющих многососудистое поражение, КИ составил 0,07 [0,04; 0,09], что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ КИ не имел статистически значимых отличий между собой в зависимости от количества пораженных КА ($p = 0,4$).

КЭ не продемонстрировал статистически значимых отличий у пациентов с одно- и многососудистым поражением КА. У больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА КЭ составил 1,1 [0,94; 1,18], при многососудистой поражении – 0,82 [0,76; 1,06] ($p = 0,533$). При ИМ+ХОБЛ эти значения составили 0,49 [0,43; 0,54] и 0,48 [0,42; 0,52] соответственно ($p = 1,0$).

Частота встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА представлена в таблице 21.

При интегральной оценке фаз ЭИ было выявлено, что среди больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА 11 человек (15,5%) имели нормальные спектрограммы. I фаза ЭИ в данной подгруппе выявлялась у 52 больных (73,2%), II фаза – у 8 (11,3%) больных. III и IV фазы ЭИ в данной подгруппе не выявлялись.

Таблица 21 – Частота встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Контроль (n=110)	110 (100%)	-	-	-	-
ИМ +ХОБЛ с поражением 1 КА, (n=50)	-	3 (6%)	16 (32%)	30 (60%)	1 (2%)
ИМ+ХОБЛ с поражением 2 и более КА (n=145)	-	2 (1,4%) $p_2=0,23$	41 (28,3%) $p_2=0,71$	92 (63,4%) $p_2=0,94$	10 (6,9%) $p_2=0,38$
ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА (n=71)	11 (15,5%) $p_1<0,001$	52 (73,2%) $p_3<0,001$	8 (11,3%) $p_3=0,02$	-	-
ИМ без ХОБЛ с поражением 2 и более КА (n=59)	1 (1,7%) $p_1<0,001$ $p_2=0,03$	26 (44,1%) $p_2=0,09$ $p_3<0,001$	30 (50,8%) $p_2<0,001$ $p_3=0,04$	2 (3,4%) $p_3<0,001$	-

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

При многососудистом поражении норма определялась только у 1 (1,7%) больного ИМ без ХОБЛ. Это было статистически значимо ниже, чем среди больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p=0,03$). I фаза ЭИ выявлялась у 26 больных (44,1%), что было сопоставимо с данными, полученными в группе больных ИМ без ХОБЛ с однососудистым поражением ($p=0,09$). II фаза ЭИ определялась у 30 (50,8%) больных. Это было статистически значимо выше, чем у больных ИМ без ХОБЛ с поражением 1 КА ($p<0,001$). В этой подгруппе у 2 (3,4%) больных определялась III фаза ЭИ, не определяемая в предыдущих подгруппах.

Нормальные спектрограммы отсутствовали у больных ИМ+ХОБЛ как при одно-, так и при многососудистом поражении. I фаза ЭИ определялась у 3 (6%) больных ИМ+ХОБЛ с поражением 1 КА и 2 (1,4%) больных с поражением 2 и более КА, что было сопоставимо между собой ($p=0,23$). II фаза ЭИ выявлялась у 16 (32%) больных ИМ+ХОБЛ с однососудистым поражением и у 41 (28,3%) больного данной группы с многососудистым поражением, что также не было статистически значимо ($p=0,71$). III фаза ЭИ выявлялась также практически с одинаковой частотой – у 30 (60%) и 92 (63,4%) больных соответственно ($p=0,94$). IV фаза ЭИ в

подгруппе с многососудистым поражением выявлялась более часто – у 10 (6,9%) человек в подгруппе с многососудистым поражением против 1 (2%) – при однососудистом, однако отличия не были статистически значимыми ($p=0,38$).

Таким образом, в группе больных ИМ без ХОБЛ при наличии однососудистого поражения уровни ВСиНММ, ОП, расчетных индексов и коэффициентов в большинстве случаев были сопоставимы со значениями в группе контроля. В группе больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением показатели ВСиНММ и ОП статистически значимо повышались, за исключением мочи. У больных ИМ+ХОБЛ все показатели интоксикации были существенно выше не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ. В целом, не было выявлено зависимости между фазами ЭИ и количеством пораженных КА.

Мысль о возможной взаимосвязи осложнений в остром периоде ИМ и уровнем эндотоксиказа заставила нас провести сопоставление уровней МСМ у больных с осложненным и неосложненным течением ИМ. Полученные данные представлены в таблицах 22-26.

Таблица 22 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	24,02 [10,15; 27,55] $p_1 < 0,001$	26,14 [22,33; 34,19] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	9,33 [7,44; 11,66] $p_1 = 0,97$ $p_3 < 0,001$	18,72 [9,62; 21,19] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	0,97 [0,81; 1,27] $p_1 < 0,001$	0,89 [0,68; 1,64] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,41 [0,27; 0,59] $p_1 = 0,99$ $p_3 < 0,001$	0,58 [0,38; 0,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ уровень ВСиНММ в плазме крови составил 9,33 [7,44; 11,66] усл.ед., что было сопоставимо со значениями в контрольной группе ($p=0,97$). У больных ИМ без ХОБЛ, имевших осложнения в остром периоде ИМ, данный показатель в два раза превышал значения у больных с неосложненным течением ИМ и составил 18,72 [9,62; 21,19] усл.ед. Это было статистически значимо выше и относительно лиц группы контроля ($p<0,001$), и больных ИМ без ХОБЛ без осложнений в остром периоде ИМ ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, не имевших осложнений острого периода ИМ, уровень ВСиНММ в плазме крови составил 24,02 [10,15; 27,55] усл.ед. Это статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с неосложненным течением ИМ ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, имевших осложнения в остром периоде, уровень веществ ВСиНММ в плазме крови составил 26,14 [22,33; 34,19] усл.ед., что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ с неосложненным течением ИМ ($p<0,001$) и в соответствующей подгруппе больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$).

Уровень ОП в плазме крови у больных ИМ без ХОБЛ с неосложненным течением ИМ был сопоставим со значениями в группе контроля ($p=0,99$) и составил 0,41 [0,27; 0,59] г/л. У больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ уровень ОП в плазме крови составил 0,58 [0,38; 0,82] г/л, что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$) и среди больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). В группе больных ИМ+ХОБЛ уровень ОП составил 0,97 [0,81; 1,27] г/л при неосложненном течении ИМ+ХОБЛ и 0,89 [0,68; 1,64] г/л – при наличии осложнений. В обоих случаях уровни ОП статистически значимо превышали значения в группе контроля ($p<0,001$) и в аналогичных подгруппах больных ИМ без ХОБЛ ($p<0,001$). Между собой уровни ОП у больных с неосложненным и осложненным ИМ+ХОБЛ тоже отличались статистически значимо ($p<0,001$).

Уровни ВСиНММ в эритроцитах у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений ИМ в остром периоде представлены в таблице 23.

У больных ИМ без ХОБЛ с отсутствием осложнений в остром периоде ИМ уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 22,6 [16,84; 25,72] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У больных ИМ без ХОБЛ с осложненным течением уровень ОП в эритроцитах повышался до 25,72 [21,24; 27,83] усл.ед., что было существенно выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$) и у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ при отсутствии осложнений острого периода ИМ уровень ОП в эритроцитах составил 27,96 [26,15; 29,96] усл.ед. Это превышало данный показатель как в группе контроля ($p < 0,001$), так и у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таблица 23 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	27,96 [26,15; 29,96] $p_1 < 0,001$	33,43 [26,77; 38,47] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	22,6 [16,84; 25,72] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	25,72 [21,24; 27,83] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,97 [0,88; 1,37] $p_1 < 0,001$	1,02 [0,83; 1,69] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,03$	0,72 [0,5; 0,81] $p_1 = 0,98$ $p_3 < 0,001$	0,78 [0,71; 0,83] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных с осложненным течением ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ был наиболее высоким и достигал 33,43 [26,77; 38,47] усл.ед. Это было статистически значимо выше по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$), подгруппой

больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и подгруппой больных ИМ+ХОБЛ с неосложненным течением ИМ ($p < 0,001$).

При неосложненном течении ИМ без ХОБЛ уровень ОП в эритроцитах составил 0,72 [0,5; 0,81] г/л, что было сопоставимо со значением в группе контроля ($p = 0,98$). У больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ уровень ОП в эритроцитах достигал 0,78 [0,71; 0,83] г/л, что было статистически значимо выше, чем соответствующий показатель у лиц группы контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с неосложненным течением ($p < 0,002$). У больных ИМ+ХОБЛ с отсутствием осложнений в остром периоде уровень ОП в эритроцитах составил 0,97 [0,88; 1,37] г/л. Это статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с осложнениями в остром периоде уровень ОП в эритроцитах достигал 1,02 [0,83; 1,69], что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), у больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных ИМ+ХОБЛ, не имевших осложнений в остром периоде ИМ ($p = 0,03$).

Уровни ВСиНММ и ОП в моче у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений ИМ в остром периоде ИМ представлены в таблице 24.

У больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ уровень ВСиНММ в моче составил 34,38 [30,15; 39,61] усл.ед., что было сопоставимо со значениями в контрольной группе ($p = 0,7$). У больных, имевших осложнения в остром периоде ИМ без ХОБЛ, уровень ВСиНММ в моче составил 33,94 [29,88; 35,72] усл.ед., что также не имело статистически значимых отличий от значений в группе контроля ($p = 0,05$) и больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p = 0,14$). У больных ИМ+ХОБЛ с неосложненным течением ИМ уровень ВСиНММ составил 28,14 [25,39; 30,94] усл.ед, что было статистически значимо ниже относительно группы контроля ($p < 0,001$) и подгруппы больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таблица 24 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
ВСиНММ, усл. ед.	34,7 [30,15; 39,51]	28,14 [25,39; 30,94] $p_1 < 0,001$	26,45 [22,41; 29,64] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	34,38 [30,15; 39,61] $p_1 = 0,7$ $p_3 < 0,001$	33,94 [29,88; 35,72] $p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,14$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	5,44 [4,93; 6,5]	4,26 [3,73; 4,94] $p_1 < 0,001$	4,14 [3,24; 4,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$	5,44 [4,93; 6,5] $p_1 = 0,97$ $p_3 < 0,001$	5,29 [4,84; 5,8] $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,004$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных с осложненным ИМ+ХОБЛ уровень ВСиНММ в моче был еще более низким – 26,45 [22,41; 29,64] усл.ед. Это было статистически значимо ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), у больных с неосложненным течением ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Уровень ОП в моче у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ составил 5,44 [4,9; 6,49] г/л, что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p = 0,97$). У больных ИМ без ХОБЛ с наличием осложнений в остром периоде ИМ уровень ОП мочи составил 5,29 [4,84; 5,8] г/л, что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями данного показателя в группе контроля ($p = 0,003$) и у больных ИМ без ХОБЛ с отсутствием осложнений ($p = 0,004$). У больных ИМ+ХОБЛ с неосложненным течением ИМ уровень ОП в моче составил 4,26 [3,73; 4,94] г/л. Это было статистически значимо ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных с отсутствием осложнений ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных с осложненным течением ИМ+ХОБЛ уровень ОП в моче был наиболее низким – 4,14 [3,24; 4,8] г/л. Это было статистически значимо ниже

по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,001$), больными с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и с подгруппой больных с неосложненным течением ИМ+ХОБЛ ($p = 0,01$).

Таким образом, уровни ВСиНММ и ОП в различных биологических жидкостях у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ были сопоставимы со значениями в группе контроля. У больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ уровни ВСиНММ и ОП были статистически значимо выше. В группе больных ИМ+ХОБЛ также получены статистически значимо более высокие значения уровней ВСиНММ и ОП при осложненном течении ИМ. Лишь ОП в эритроцитах и в моче не отличались статистически значимо в подгруппах больных ИМ+ХОБЛ с осложнениями ИМ и без таковых. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи осложнений в остром периоде ИМ и выраженности ЭИ.

Уровни КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ представлены в таблице 25.

Уровень КП у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ составил 2,49 [1,33; 2,96], а с осложненным – 2,69 [2,14; 2,99], что было статистически значимо выше ($p = 0,009$), а также существенно превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, не имевших осложнений в остром периоде ИМ, КП был существенно выше и составил 4,58 [3,57; 5,62].

Это статистически значимо превышало значения данного показателя у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ, не имевших осложнений в остром периоде ИМ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с развившимися осложнениями в остром периоде ИМ уровень КП составил 4,96 [4,31; 5,82], что было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$), у больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$) и у больных с неосложненным течением ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таблица 25 – Уровень КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	4,58 [3,57; 5,62] $p_1 < 0,001$	4,96 [4,31; 5,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,49 [1,33; 2,96] $p_1 < 0,00$ $p_3 < 0,001$	2,69 [2,14; 2,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$ $p_3 < 0,001$
ИЭИ	16,44 [12,85; 23,74]	51,23 [33,94; 87,68] $p_1 < 0,001$	57,81 [46,1; 101,96] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	19,31 [15,13; 23,62] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	31,0 [18,65; 35,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КИ	0,33 [0,25; 0,49]	0,08 [0,06; 0,16] $p_1 < 0,001$	0,07 [0,04; 0,09] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$	0,32 [0,23; 0,47] $p_1 = 0,17$ $p_3 < 0,001$	0,14 [0,12; 0,35] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КЭ	1,27 [1,15; 1,38]	0,5 [0,46; 0,54] $p_1 < 0,001$	0,46 [0,4; 0,49] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,103$	1,07 [0,95; 1,17] $p_1 = 0,022$ $p_3 < 0,001$	0,77 [0,73; 0,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ИЭИ составил 19,31 [15,13; 23,62], что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). У больных ИМ без ХОБЛ с наличием осложнений в остром периоде ИЭИ составил 31,0 [18,65; 35,99], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ без осложнений в остром периоде ИМ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ без осложнений в остром периоде ИМ ИЭИ составил 51,23 [33,94; 87,68], что превышало его значения у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, имевших осложнения в остром периоде ИМ, ИЭИ составил 57,81 [46,1; 101,96], что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), боль-

ными ИМ без ХОБЛ с осложнениями в остром периоде ИМ ($p < 0,001$) и больными ИМ+ХОБЛ без осложнений острого периода ИМ ($p < 0,001$).

У больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ КИ составил 0,32 [0,23; 0,47], что было сопоставимо со значениями в контрольной группе ($p = 0,17$). У больных ИМ без ХОБЛ с осложнениями в остром периоде КИ составил 0,14 [0,12; 0,35], что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ с неосложненным течением ИМ ($p < 0,001$). У больных с неосложненным течением ИМ+ХОБЛ КИ составил 0,08 [0,06; 0,16]. Это было статистически значимо ниже, чем КИ в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ИМ без ХОБЛ, не имевших осложнений острого периода ИМ ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ, имевших осложненное течение ИМ, КИ составил 0,07 [0,04; 0,09]. Это было сопоставимо со значениями данного показателя у больных ИМ+ХОБЛ без осложнений ИМ ($p = 0,006$) и статистически значимо ниже, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$) и у больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

КЭ существенно различался в группе больных ИМ без ХОБЛ – у лиц с неосложненным течением острого периода ИМ он составил 1,07 [0,95; 1,17], а при наличии осложнений – 0,77 [0,73; 0,82] ($p = 0,041$). В группе больных ИМ+ХОБЛ значения КЭ составили 0,5 [0,46; 0,54] и 0,46 [0,4; 0,49], что было сопоставимо ($p = 0,103$).

Таким образом, уровни КП, значения интоксикационных индексов и КЭ продемонстрировали статистически значимые различия в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в остром периоде ИМ.

Далее мы сопоставили частоту встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ (таблица 26).

Таблица 26 – Частота встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Контроль (n=110)	110 (100%)	-	-	-	-
ИМ +ХОБЛ без осложнений (n=111)	-	9 (8,1%)	102 (91,9%)	-	-
ИМ +ХОБЛ с ос- ложнениями (n=84)	-	-	-	77 (91,7%)	7 (8,3%)
ИМ без ХОБЛ без осложнений (n=71)	10 (14,1%) $p_1 < 0,001$	61 (85,9%)	-	-	-
ИМ без ХОБЛ с осложнениями (n=59)45	-	3 (11,1%) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	50 (84,7%)	6 (4,2%) $p_3 < 0,001$	-

Примечание: p – уровень статистической значимости: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Нормальные спектрограммы встречались только у больных ИМ без ХОБЛ, не имевших осложнений в остром периоде – они регистрировались у 10 (14,1%) человек. У остальных лиц данной подгруппы – 61 (85,9%) человека – выявлялась I фаза ЭИ. У больных ИМ без ХОБЛ с осложнениями в остром периоде ИМ нормальных спектрограмм не выявлялось. У 3 (11,1%) человек выявлялась I фаза ЭИ, что было статистически значимо реже, чем у больных с неосложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). В большинстве случаев среди больных ИМ без ХОБЛ с осложнениями острого периода ИМ имела место II фаза ЭИ – у 50 (84,7%) человек. У 6 (4,2%) человек из данной подгруппы регистрировалась III фаза ЭИ.

У больных ИМ+ХОБЛ с неосложненным течением ИМ определялись I и II фазы ЭИ. I фаза определялась у 9 (8,1%) человек. Это было статистически значимо реже, чем у больных ИМ без ХОБЛ без осложнений ($p < 0,001$). II фаза ЭИ выявлялась у большинства больных с неосложненным ИМ+ХОБЛ – у 102 (91,9%) человек. Обращало на себя внимание, что среди больных ИМ+ХОБЛ, имевших осложнения в остром периоде ИМ, имели место только III и IV фазы ЭИ. III фаза ЭИ определялась у подавляющего большинства больных этой подгруппы – у 77

(91,7%) человек, что значительно превышало частоту выявления данной фазы ЭИ у больных с осложненным течением ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$). IV фаза ЭИ определялась только в данной подгруппе – у 7 (8,3%) человек.

Таким образом, среди больных ИМ без ХОБЛ, не имевших осложнений острого периода ИМ, превалировала I фаза ЭИ, среди больных ИМ без ХОБЛ с осложненным течением и коморбидных больных ИМ+ХОБЛ без осложнений инфаркта – II фаза, среди больных с осложненным ИМ+ХОБЛ – III фаза. Это подчеркивает взаимосвязь между выраженностью СЭИ и наличием осложнений в остром периоде ИМ.

Поскольку при предыдущих сопоставлениях прослеживалось отчетливое влияние ХОБЛ на выраженность ЭИ, нам представлялось интересным определить показатели МСМ у больных с ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции. Полученные данные представлены в таблице 27-35.

Таблица 27 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	9,54 [8,52; 11,18] $p_1=0,32$	14,16 [10,54; 16,73] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,93 [10,55; 29,78] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,01$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	1,33 [0,88; 1,53] $p_1 < 0,001$	0,66 [0,48; 1,38] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,95 [0,32; 1,62] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Как видно из таблицы 27, у больных ХОБЛ уровень ВСиНММ в плазме крови отчетливо нарастал с увеличением выраженности бронхообструкции. У больных со II степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в плазме крови составил 9,54 [8,52; 11,18] усл.ед., что было сопоставимо с уровнем ВСиНММ в группе контроля ($p=0,32$). У больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

уровень ВСиНММ в плазме крови составил 14,16 [10,54; 16,73] усл.ед., что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных со II степенью ($p < 0,001$). У больных с IV степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в плазме крови достигал 21,93 [10,55; 29,78] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных со II ($p = 0,005$) и III степенями бронхообструкции ($p = 0,01$).

Уровень ОП в плазме крови был наиболее высоким у больных со II степенью бронхообструкции, он составил 1,33 [0,88; 1,53] г/л., что статистически значимо превышало значение в группе контроля ($p < 0,001$). У больных с III степенью бронхообструкции уровень ОП в плазме крови составил 0,66 [0,48; 1,38] г/л., что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$), но было ниже соответствующего показателя у больных со II степенью бронхообструкции ($p < 0,001$). У больных с IV степенью бронхообструкции уровень ОП составил 0,95 [0,32; 1,62] г/л, что превышало значения в контрольной группе ($p < 0,001$) и у больных с III степенью бронхообструкции ($p = 0,001$), но было ниже, чем у больных со II степенью бронхообструкции ($p < 0,001$).

Уровень ВСиНММ в эритроцитах у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции был сопоставим со значениями в контрольной группе ($p = 0,07$) и составил 16,45 [15,32; 19,16] усл.ед. (таблица 28).

Таблица 28 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	16,45 [15,32; 19,16] $p_1=0,07$	26,25 [16,29; 28,59] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	30,34 [17,45; 38,66] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,7 [0,48; 0,78] $p_1=0,59$	0,85 [0,72; 0,98] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,16 [0,62; 1,79] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

По мере увеличения выраженности бронхообструкции уровень ВСиНММ нарастал. Так, у больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ВСиНМ в эритроцитах составил 26,25 [16,29; 28,59] усл.ед., а у больных с IV степенью бронхообструкции был статистически значимо выше – 30,34 [17,45; 38,66] усл.ед. ($p<0,001$). В обоих случаях уровни ВСиНММ в эритроцитах статистически значимо превышали соответствующие показатели в группе контроля ($p<0,001$) и в группе больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p<0,001$).

Аналогичные изменения наблюдались и в уровнях ОП в эритроцитах. У больных со II степенью бронхообструкции уровень ОП в эритроцитах составил 0,7 [0,48; 0,78] г/л, что не имело статистически значимых отличий от значений в группе контроля ($p=0,59$). У больных III степенью бронхообструкции уровень ОП в эритроцитах составил 0,85 [0,72; 0,98] г/л, что статистически значимо превышало значения данного показателя в группе контроля ($p<0,001$) и у больных со II степенью бронхообструкции ($p<0,001$). В подгруппе больных с IV степенью бронхообструкции уровень ОП в эритроцитах достигал 1,16 [0,62; 1,79] г/л, что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$), у больных со II ($p<0,001$) и III степенями бронхообструкции ($p<0,001$).

Иными были изменения ВСиНММ и ОП в моче (таблица 29).

Таблица 29 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
ВСиНММ, усл. ед.	34,7 [30,15; 39,51]	34,64 [32,18; 40,61] $p_1=0,18$	33,88 [29,71; 37,62] $p_1=0,01$ $p_2=0,03$	28,97 [19,64; 36,82] $p_1<0,001$ $p_2=0,003$ $p_3=0,001$
ОП, г/л	5,44 [4,93; 6,5]	5,53 [5,2; 5,94] $p_1=0,77$	5,42 [4,44; 6,42] $p_1=0,17$ $p_2=0,35$	4,08 [2,37; 6,42] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_3<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

У больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 34,64 [32,18; 40,61] усл.ед., что не отличалось статистически значимо от результатов, полученных в группе контроля ($p=0,18$). У больных с III степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 33,88 [29,71; 37,62] усл.ед., что также было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=0,01$), но статистически значимо меньше ($p=0,03$), чем у больных со II степенью бронхообструкции. В подгруппе больных с IV степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 28,97 [19,64; 36,82] усл.ед., что было статистически значимо ниже по сравнению со значениями в группе контроля ($p<0,001$), у больных со II ($p=0,003$) и III степенями бронхообструкции ($p=0,001$).

Уровень ОП в моче у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 5,53 [5,2; 5,94] г/л, что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=0,77$). При III степени бронхообструкции данный показатель составил 5,42 [4,44; 6,42] г/л, что не имело статистически значимых отличий от значений в группе контроля ($p=0,17$), а также у больных со II степенью бронхообструкции ($p=0,35$). У больных с IV степенью бронхообструкции уровень ОП в моче составил 4,08 [2,37; 6,42] г/л. Это было статистически значимо ниже относительно значений в группе контроля ($p<0,001$), у больных со II ($p=0,002$) и III ($p<0,001$) степенями бронхообструкции.

Аналогичные сопоставления уровней МСМ в зависимости от выраженности бронхообструкции были проведены и в группе больных ИМ+ХОБЛ (таблица 30).

У больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в плазме крови составил 24,91 [9,15; 29,87] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,001$) и у больных со II степенью бронхообструкции при ХОБЛ в качестве монозонологии ($p=0,005$). У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ плазмы крови составил 24,66 [21,55; 29,32] усл.ед.. Это было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p<0,001$) и у больных со III степенью бронхообструкции в группе больных ХОБЛ ($p<0,001$), но не имело статистически значимых от-

личий по сравнению с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,35$).

Таблица 30 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в плазме крови у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
ВСиНММ, усл. ед.	9,33 [7,49; 11,66]	24,91 [9,15; 29,87] $p_1<0,001$ $p_4=0,005$	24,66 [21,55; 29,32] $p_1<0,001$ $p_2=0,35$ $p_4<0,001$	26,19 [22,34; 36,73] $p_1<0,001$ $p_2=0,02$ $p_3<0,001$ $p_4=0,02$
ОП, г/л	0,41 [0,27; 0,62]	0,87 [0,62; 1,23] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	0,94 [0,68; 1,23] $p_1<0,001$ $p_2=0,08$ $p_4<0,001$	0,92 [0,73; 1,77] $p_1<0,001$ $p_2=0,12$ $p_3=0,67$ $p_4=0,12$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с соответствующей степенью бронхообструкции

У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в плазме крови составил 26,19 [22,34; 36,73] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем данный показатель в группе контроля ($p<0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p<0,001$) и у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,02$), а также у больных с IV степенью бронхообструкции при ХОБЛ в качестве мононозолии ($p=0,02$).

Уровень ОП в плазме крови у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 0,87 [0,62; 1,23] г/л, что было статистически значимо выше значений в группе контроля ($p<0,001$) и у больных со II степенью бронхообструкции при ХОБЛ в виде мононозолии ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ОП в плазме крови составил 0,94 [0,68; 1,23] г/л, что было статистически значимо выше по сравнению с лицами контрольной группы ($p<0,001$) и больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p<0,001$), но не имело статистически значимых отличий по сравнению со значениями у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,08$). У больных

ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ОП в плазме крови составил 0,92 [0,73; 1,77] г/л, что было статистически значимо выше только по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,12$), с III степенью бронхообструкции ($p = 0,67$) и с IV степенью бронхообструкции при ХОБЛ в качестве мононозологии ($p = 0,12$).

Уровень ВСиНММ в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 29,57 [26,12; 38,82] усл.ед. (таблица 31).

Таблица 31 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
ВСиНММ, усл. ед.	17,47 [15,32; 28,32]	29,57 [26,12; 38,82] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	29,18 [26,21; 37,69] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,76$ $p_4 < 0,001$	32,15 [26,3; 38,41] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,12$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 0,12$
ОП, г/л	0,71 [0,51; 0,82]	0,95 [0,81; 1,64] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,99 [0,87; 1,62] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,08$ $p_4 < 0,001$	1,03 [0,83; 1,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,16$ $p_3 = 0,55$ $p_4 = 0,16$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с соответствующей степенью бронхообструкции

Это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p < 0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в эритроцитах составил 29,18 [26,21; 37,69] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), а также у больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$) и не имело статистически значимых отличий от значений в группе больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,76$).

У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в эритроцитах был наиболее высоким и составил 32,15 [26,3; 38,41] усл.ед. Однако статистически значимыми различия были только по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p=0,02$); со всеми остальными подгруппами они лишь демонстрировали тенденцию к повышению ($p=0,12$ – по сравнению с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, $p=0,12$ – с больными ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции).

Уровень ОП в эритроцитах у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 0,95 [0,81; 1,64] г/л, что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p<0,001$). У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ОП в эритроцитах был незначительно выше – 0,99 [0,87; 1,62] г/л. Статистически значимыми отличия были по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p<0,001$). Различия со значениями данного показателя в группе больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции не достигали уровня статистической значимости ($p=0,08$).

У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ОП в эритроцитах составил 1,03 [0,83; 1,92] г/л. Это было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p<0,001$), однако не имело статистически значимых различий по сравнению со значениями у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,16$), у больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p=0,55$) и у больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ($p=0,16$).

Уровни ВСиНММ и ОП в моче при ИМ+ХОБЛ отражены в таблице 32.

У больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 27,92 [22,1; 43,91] усл.ед., что было статистически значимо выше значений в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,003$).

Таблица 32 – Уровни ВСиНММ (усл. ед.) и ОП (г/л) в моче у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
ВСиНММ, усл. ед.	34,7 [30,15; 39,51]	27,92 [22,1; 43,91] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,003$	27,18 [24,15; 29,73] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,28$ $p_4 < 0,001$	25,64 [22,27; 29,61] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 < 0,001$ $H = 8,97, p_4 = 0,003$
ОП, г/л	5,44 [4,93; 6,5]	4,62 [3,73; 6,92] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,002$	4,17 [3,62; 4,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ $p_4 < 0,001$	4,16 [2,97; 4,84] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,29$ $p_4 = 0,006$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с соответствующей степенью бронхообструкции

У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 27,18 [24,15; 29,73] усл.ед., что было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), у больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$) и не имело статистически значимых отличий от значений в группе больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,28$).

У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ВСиНММ в моче составил 25,64 [22,27; 29,61] усл.ед. Это было статистически значимо выше по сравнению со значениями в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,003$) и у больных ХОБЛ в качестве монозоологии с IV степенью бронхообструкции ($p = 0,003$).

У всех больных ИМ+ХОБЛ уровень ОП в моче был ниже, чем у лиц контрольной группы. У больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции уровень ОП в моче составил 4,62 [3,73; 6,92] г/л, что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,002$). У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции данный показатель составил 4,17 [3,62; 4,82] г/л, что было статистически

значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$) и у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,02$). У больных с ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень ОП в моче составил 4,16 [2,97; 4,84] г/л. Это было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,006$), у больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ($p = 0,006$), но сопоставимо со значениями в группе больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p = 0,29$).

Таким образом, при сопоставлении ВСиНММ и ОП в различных биологических жидкостях как у больных ИМ без ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ выявлена отчетливая зависимость показателей от выраженности бронхообструкции. У больных ХОБЛ с увеличением степени бронхообструкции статистически значимо нарастали уровни ВСиНММ и ОП в плазме крови и в эритроцитах. Значимое снижение содержания ВСиНММ и ОП отмечалось только у больных с IV степенью бронхообструкции. Это свидетельствует об основополагающей роли хронического персистирующего воспалительного процесса в развитии СЭИ. У больных ИМ+ХОБЛ зависимость уровней ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах от выраженности бронхообструкции не имела статистической значимости, а лишь носила характер тенденции. Это говорит в пользу того, что острый коронарный процесс усугубляет развивающийся при ХОБЛ СЭИ.

Данные о величине КП, интоксикационных индексов и КЭ у больных ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции представлены в таблице 33.

У больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции КП составил 2,37 [2,13; 3,77], что было статистически значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции КП составил 3,22 [2,27; 4,31], что было статистически значимо выше не только по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,001$), но и с больными ХОБЛ, имевшими II степенью бронхообструкции ($p = 0,001$). У больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень КП достигал максимальных значений и составил 4,29 [2,25;

5,24], что статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p < 0,001$) и в подгруппах больных ХОБЛ со II ($p < 0,001$) и III ($p < 0,001$) степенями бронхообструкции.

Таблица 33 – Уровень КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	2,37 [2,13; 3,77] $p_1 < 0,001$	3,22 [2,27; 4,31] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	4,29 [2,25; 5,24] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ИЭИ	16,44 [12,85; 23,74]	23,46 [19,89; 27,41] $p_1 < 0,001$	31,81 [23,89; 37,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	60,38 [17,55; 112,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КИ	0,33 [0,25; 0,49]	0,17 [0,15; 0,2] $p_1 < 0,001$	0,15 [0,12; 0,18] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$	0,1 [0,04; 0,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,001$
КЭ	1,27 [1,15; 1,38]	1,05 [0,77; 1,23] $p_1 = 0,481$	0,63 [0,55; 0,73] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	0,46 [0,41; 0,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,626$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Аналогичными были изменения ИЭИ. У больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ИЭИ составил 23,46 [19,89; 27,41], что было статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ИЭИ составил 31,81 [23,89; 37,82], что было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p < 0,001$).

У больных с ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ИЭИ составил 60,38 [17,55; 112,0], что было статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$), у больных ХОБЛ со II ($p < 0,001$) и III степенями бронхообструкции ($p < 0,001$).

КИ у больных ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ был обратно пропорционален выраженности бронхообструкции. У больных ХОБЛ уже при II степени бронхообструкции КИ был в два раза ниже, чем у лиц группы контроля – 0,17 [0,15; 0,2] ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции он составил 0,15 [0,12; 0,18]. Это было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и в подгруппе больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,007$). У больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции КИ составил 0,1 [0,04; 0,3], что было статистически значимо ниже по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$), больными со II ($p = 0,004$) и III ($p = 0,001$) степенями бронхообструкции.

У больных ХОБЛ было отмечено прогрессирующее снижение КЭ по мере усугубления выраженности бронхообструкции, при этом в подгруппах с III и IV степенями бронхообструкции значения были статистически значимо ниже, чем у лиц группы контроля и со II степенью бронхообструкции – 1,05 [0,77; 1,23], но были сопоставимы между собой, составив 0,63 [0,55; 0,73] и 0,46 [0,41; 0,51] соответственно ($p = 0,626$).

Сопоставление уровней КП и расчетных индексов у больных ИМ+ХОБЛ представлено в таблице 34.

У больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции величина КП составила 4,47 [2,93; 5,82], что было статистически значимо выше как по сравнению со значениями в группе контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с больными ХОБЛ в виде мононозолии, имевшими II степень бронхообструкции ($p < 0,001$). Среди больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции КП составил 4,83 [4,16; 5,62], что было статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) и у больных с ХОБЛ в качестве мононозолии с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$), однако было сопоставимо со значениями у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,1$). У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровень КП составил 4,93 [4,34; 5,92]. Это было статистически значимо выше значений в группе контроля ($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,02$) и у больных ХОБЛ с IV

степенью бронхообструкции ($p=0,02$). С больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции статистически значимых различий не выявлено ($p=0,13$).

Таблица 34 – Уровень КП плазмы крови, индексы интоксикации и КЭ у больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
КП	1,48 [1,13; 1,94]	4,47 [2,93; 5,82] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	4,83 [4,16; 5,62] $p_1<0,001$ $p_2=0,1$ $p_4<0,001$	4,93 [4,34; 5,92] $p_1<0,001$ $p_2=0,02$ $p_3=0,13$ $p_4=0,02$
ИЭИ	16,44 [12,85; 23,74]	48,16 [29,9; 82,86] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	55,16 [45,91; 79,22] $p_1<0,001$ $p_2=0,05$ $p_4<0,001$	58,78 [45,69; 126,6] $p_1<0,001$ $p_2=0,01$ $p_3=0,03$ $p_4=0,01$
КИ	0,33 [0,25; 0,49]	0,08 [0,05; 0,2] $p_1<0,001$ $p_4=0,004$	0,08 [0,05; 0,09] $p_1<0,001$ $p_2=0,06$ $p_4<0,001$	0,07 [0,03; 0,09] $p_1<0,001$ $p_2=0,02$ $p_3=0,06$ $p_4=0,02$
КЭ	1,27 [1,15; 1,38]	0,46 [0,41; 0,5] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	0,51 [0,47; 0,55] $p_1<0,001$ $p_2=0,13$ $p_4=0,428$	0,46 [0,38; 0,5] $p_1<0,001$ $p_2=1,0$ $p_3=0,088$ $p_4=1,0$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с соответствующей степенью бронхообструкции

В группе больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ИЭИ составил 48,16 [29,9; 82,86], что статистически значимо превышало данный показатель в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p<0,001$). В подгруппе больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ИЭИ составил 55,16 [45,91; 79,22]. Это статистически значимо превышало значения в группе контроля ($p<0,001$) и у больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p<0,001$), однако не имело статистической значимости при сравнении с подгруппой больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,05$). У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ИЭИ составил 58,78 [45,69; 126,6], что статистически значимо превышало значения в группе контроля

($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,01$), у больных ХОБЛ с III ($p = 0,03$) и IV степенями бронхообструкции ($p = 0,01$).

КИ у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 0,08 [0,05; 0,2]. Это было статистически значимо выше значений в контрольной группе ($p < 0,001$) и у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,004$). У больных с ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции КИ составил 0,08 [0,05; 0,09], что было статистически значимо ниже по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,001$) и больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$), но сопоставимо со значениями у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,06$). У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции КИ составил 0,07 [0,03; 0,09]. Это было статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$), у больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,02$) и у больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ($p = 0,02$), однако не достигало уровня статистической значимости по сравнению с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p = 0,06$).

КЭ у больных ИМ+ХОБЛ не продемонстрировал статистически значимых отличий при различной степени бронхообструкции.

Таким образом, у больных с ХОБЛ величина КП, расчетные индексы интоксикации и КЭ статистически значимо нарастали по мере усугубления бронхообструкции. У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ КП, индексы интоксикации и КЭ не зависели от степени бронхообструкции.

Данные, полученные при анализе частоты встречаемости различных фаз ЭИ у больных ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции, представлены в таблице 35.

У всех 10 (100%) больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции имела место I фаза ЭИ, и это было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). У 2 (2,9%) больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции определялась II фаза ЭИ, что было сопоставимо с данными в группе контроля ($p = 0,08$) и статистически значимо ниже, чем у больных ХОБЛ со II степенью бронхообст-

рукции ($p < 0,001$). У 66 (97,1%) больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, определялась II фаза ЭИ, что статистически значимо превышало частоту выявления данной фазы у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). В 100% случаев в подгруппе больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции имела место III фаза ЭИ.

Таблица 35 – Частота встречаемости различных фаз ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ и ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции

	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Контроль, (n=110)	110 (100%)	-	-	-	-
ИМ+ХОБЛ II степень бронхообструкции (n=68)	-	5 (31,2%)	4 (25%)	7 (43,8%)	-
ИМ+ХОБЛ III степень бронхообструкции (n=88)	-	-	53 (44,5%) $p_2=0,46$	66 (55,5%) $p_2=0,62$	-
ИМ+ХОБЛ IV степень бронхообструкции (n=39)	-	-	-	49 (81,7%) $p_2=0,2$ $p_3=0,12$	11 (18,3%)
ХОБЛ II степень бронхообструкции (n=56)	-	10 (100%) $p_4=0,08$	-	-	-
ХОБЛ III степень бронхообструкции (n=38)	-	2 (2,9%) $p_2 < 0,001$	66 (97,1%) $p_4=0,001$	-	-
ХОБЛ IV степень бронхообструкции (n=10)	-	-	-	26 (100%) $p_4=0,55$	-

Примечание: p – уровень статистической значимости различий: p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными данной группы со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными данной группы с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ИМ+ХОБЛ с соответствующей степенью бронхообструкции

У 5 (31,2%) больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции определялась I фаза ЭИ, что было сопоставимо с группой контроля ($p=0,12$) и больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,08$). У 4 (25%) больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции определялась II фаза ЭИ, что было статистически значимо выше по сравнению со значениями в группе контроля ($p=0,008$). У остальных 7 (43,8%) больных данной подгруппы имела место III фаза ЭИ.

У больных ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции определялись III и IV фазы ЭИ. III фаза выявлялась у 53 (44,5%) больных. Это статистически значи-

мо превышало частоту выявления данной фазы в группе контроля ($p < 0,001$), среди больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции ($p = 0,001$) и было сопоставимо с группой больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,46$).

В большинстве случаев у больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции определялась III фаза ЭИ – она имела место у 49 (81,7%) больных. Частота выявления данной фазы была сопоставима с таковой среди лиц группы контроля ($p = 0,2$), больных ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p = 0,12$) и больных ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции ($p = 0,55$). У 11 (18,3%) больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции определялась IV фаза ЭИ. Это была единственная подгруппа больных, среди которых определялась IV фаза ЭИ.

Таким образом, обращало на себя внимание влияние выраженности бронхообструкции и острой коронарной патологии на фазу ЭИ. У всех больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции определялась I фаза ЭИ, у большинства больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции регистрировалась II фаза ЭИ, а у большинства больных с IV степенью бронхообструкции – III фаза ЭИ. У коморбидных больных, независимо от выраженности бронхообструкции, превалировала III фаза ЭИ.

Поскольку нами была выявлена отчетливая зависимость уровней МСМ от выраженности бронхообструкции, представлялось интересным определить корреляционные связи между показателями, характеризующими ЭИ по МСМ, и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ (таблица 36).

В группе больных ХОБЛ все показатели МСМ продемонстрировали наличие разнонаправленных корреляционных связей с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ. ВСиНММ в плазме крови, ОП в эритроцитах, %КП, ИИ эритроцитов и КЭ коррелировали со всеми характеристиками ХОБЛ, остальные показатели – с частью. Наименее часто коррелирующими показателями стали уровни ВСиНММ и ОП в моче. Среди характеристик ХОБЛ наиболее часто коррелирующими оказались степень бронхообструкции, индекс курения, $ОФВ_1$ и

стаж курения. В большинстве случаев выявленные корреляционные связи были умеренно выраженными.

Таблица 36 – Корреляционные связи между ВСиНММ, ОП, их расчетными индексами и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ

	Степень бронхооб- струкции	Индекс курения	ОФВ ₁	Стаж ку- рения	КАТ-тест	MRS-тест
ВСиНММ _{пл}	0,646 (p<0,001)	0,637 (p<0,001)	-0,646 (p<0,001)	0,648 (p<0,001)	0,417 (p<0,001)	0,522 (p<0,001)
ОП _{пл}	0,468 (p<0,001)	0,529 (p<0,001)	-0,474 (p<0,001)	0,563 (p<0,001)	-0,019 (p=0,845)	0,17 (p=0,085)
ВСиНММ _{эр}	0,682 (p<0,001)	0,604 (p<0,001)	-0,679 (p<0,001)	0,568 (p<0,001)	0,12 (p=0,225)	0,34 (p<0,001)
ОП _{эр}	0,599 (p<0,001)	0,684 (p<0,001)	-0,634 (p<0,001)	0,675 (p<0,001)	0,205 (p=0,037)	0,394 (p<0,001)
ВСиНММ мочи	-0,193 (p=0,05)	-0,212 (p=0,031)	-0,212 (p=0,01)	-0,562 (p=0,009)	-0,101 (p=0,309)	-0,059 (p=0,554)
ОП мочи	-0,187 (p=0,057)	-0,164 (p=0,096)	0,251 (p=0,001)	-0,163 (p=0,098)	-0,146 (p=0,14)	-0,232 (p=0,018)
КП	0,514 (p<0,001)	0,429 (p<0,001)	0,319 (p<0,001)	0,453 (p<0,001)	0,139 (p=0,159)	0,344 (p<0,001)
%КП	-0,397 (p<0,001)	-0,466 (p<0,001)	-0,561 (p<0,001)	-0,448 (p<0,001)	-0,394 (p<0,001)	-0,413 (p<0,001)
ИИ _{пл}	0,611 (p<0,001)	0,645 (p<0,001)	0,364 (p<0,001)	0,672 (p<0,001)	0,168 (p=0,088)	0,36 (p<0,001)
ИИ _{эр}	0,717 (p<0,001)	0,708 (p<0,001)	-0,623 (p<0,001)	0,685 (p<0,001)	0,198 (p=0,044)	0,421 (p<0,001)
ИЭИ	0,72 (p<0,001)	0,711 (p<0,001)	-0,738 (p<0,001)	0,708 (p<0,001)	0,188 (p=0,056)	0,408 (p<0,001)
КИ	-0,692 (p<0,001)	-0,704 (p<0,001)	-0,732 (p<0,001)	-0,707 (p<0,001)	-0,169 (p=0,085)	-0,378 (p<0,001)
КЭ	-0,675 (p<0,001)	-0,651 (p<0,001)	0,711 (p<0,001)	-0,643 (p<0,001)	-0,248 (p=0,011)	-0,4 (p<0,001)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена

p – уровень статистической значимости

Связи, выявленные при проведении корреляционного анализа в группе больных ИМ+ХОБЛ, представлены в таблице 37.

Обращало на себя внимание ослабление количества и силы выявленных корреляционных взаимосвязей между уровнями МСМ и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ в группе больных ИМ+ХОБЛ по сравнению с группой больных ХОБЛ.

Таблица 37 – Корреляционные связи между ВСиНММ, ОП, их расчетными индексами и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

	Степень бронхообструкции	Индекс курения	ОФВ ₁	Стаж курения	КАТ-тест	MRS-тест
ВСиНММ _{пл}	-0,029 (p=0,683)	0,004 (p=0,959)	-0,034 (p=0,64)	-0,12 (p=0,094)	0,03 (p=0,676)	0,236 (p=0,001)
ОП _{пл}	0,065 (p=0,366)	0,042 (p=0,559)	-0,191 (p=0,008)	0,129 (p=0,073)	0,235 (p=0,001)	0,072 (p=0,318)
ВСиНММ _{эр}	-0,054 (p=0,451)	-0,063 (p=0,381)	0,099 (p=0,17)	-0,187 (p=0,009)	-0,155 (p=0,031)	0,1 (p=0,162)
ОП _{эр}	-0,028 (p=0,702)	-0,043 (p=0,55)	0,066 (p=0,356)	-0,115 (p=0,108)	-0,05 (p=0,487)	0,167 (p=0,019)
ВСиНММ _{мочи}	-0,022 (p=0,764)	-0,211 (p=0,003)	0,064 (p=0,377)	-0,049 (p=0,498)	-0,075 (p=0,3)	-0,35 (p<0,001)
ОП _{мочи}	-0,146 (p=0,042)	-0,166 (p=0,02)	0,045 (p=0,528)	-0,111 (p=0,122)	-0,058 (p=0,419)	-0,148 (p=0,039)
КП	0,058 (p=0,42)	0,082 (p=0,252)	0,036 (p=0,618)	-0,021 (p=0,766)	-0,04 (p=0,583)	0,144 (p=0,044)
%КП	0,047 (p=0,517)	-0,017 (p=0,816)	0,101 (p=0,161)	0,065 (p=0,369)	-0,113 (p=0,114)	-0,192 (p=0,007)
ИИ _{пл}	0,081 (p=0,259)	0,024 (p=0,737)	-0,121 (p=0,093)	0,061 (p=0,396)	0,177 (p=0,013)	0,145 (p=0,043)
ИИ _{эр}	-0,049 (p=0,499)	-0,04 (p=0,582)	0,093 (p=0,194)	-0,156 (p=0,03)	-0,096 (p=0,181)	0,208 (p=0,004)
ИЭИ	-0,001 (p=0,992)	-0,036 (p=0,621)	0,066 (p=0,358)	-0,095 (p=0,186)	-0,033 (p=0,651)	0,194 (p=0,007)
КИ	-0,046 (p=0,524)	0,028 (p=0,697)	-0,023 (p=0,753)	0,045 (p=0,53)	-0,008 (p=0,912)	-0,149 (p=0,037)
КЭ	0,01 (p=0,887)	-0,09 (p=0,213)	-0,023 (p=0,745)	0,093 (p=0,197)	0,053 (p=0,461)	-0,302 (p<0,001)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

На наш взгляд, это свидетельствует о значимости вклада в развитие СЭИ эндотоксинов, поступающих в кровотоки из ишемизированных и некротизированных кардиомиоцитов. Наиболее часто коррелирующими показателями стали ОП в плазме крови и в моче, ВСиНММ в эритроцитах и в моче, ИИ плазмы крови и эритроцитов.

Среди клинико-инструментальных показателей ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ наиболее часто с показателями МСМ коррелировал результат MRS-теста. Наличие умеренно выраженных корреляционных взаимосвязей с клинико-

инструментальными характеристиками ХОБЛ у больных с ХОБЛ и сохранение, хотя и ослабленных, корреляционных взаимосвязей у больных ИМ+ХОБЛ наводит на мысль о первичности и высокой значимости хронической гипоксии в развитии СЭИ, оцениваемого посредством определения МСМ.

Отсутствие корреляционных связей между уровнями ВСиНММ и ОП в моче и клинико-инструментальными характеристиками хронического легочного процесса заставляет думать о том, что накопление МСМ в организме больных у больных ХОБЛ обусловлено их продукцией, а не затруднением элиминации. Можно предположить, что уменьшение ВСиНММ и ОП в моче в общей группе больных ИМ+ХОБЛ обусловлено дисфункцией экскреторного аппарата на фоне системной ишемии в условиях снижения сократительной способности миокарда.

3.2. Лейкоцитарные индексы интоксикации в сопоставлениях

Нами анализировались несколько наиболее часто используемых в исследованиях индексов клеточной реактивности. Полученные данные представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Индексы клеточной реактивности в группах наблюдения

Индекс	Контроль (n=110)	Больные ИМ на фоне 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, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с группой больных ИМ+ХОБЛ, p₃ – с группой больных ИМ без ХОБЛ

Все индексы клеточной реактивности статистически значимо различались в группах наблюдения, за исключением ЯИ Даштаянца. ЛИИ, НЛИ и ИСЛК в группах наблюдения были более высокими, а ЛИ и ИРО – более низкими по сравнению со значениями в группе соматически здоровых лиц. Наиболее высокие значения ЛИИ, НЛИ и ИСЛК относительно контроля отмечались в группах больных

ИМ без ХОБЛ и, особенно, ИМ+ХОБЛ. ЛИ был наиболее низким у больных ИМ+ХОБЛ, а ИРО – в группе больных ХОБЛ.

Нами была предпринята попытка проанализировать значения индексов клеточной реактивности в зависимости от глубины сформировавшегося очага некроза. Полученные данные приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Индексы клеточной реактивности у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ		p
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)	
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,03 [1,56; 2,85] p ₁ =1,0	2,33 [1,86; 2,85] p ₁ =0,002 p ₂ =0,821	1,9 [1,6; 2,6] p ₁ =1,0 p ₃ =1,0	2,1 [1,6; 2,7] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =0,227	0,004
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,18 [0,15; 0,23]	0,18 [0,14; 0,21]	0,18 [0,16; 0,2]	0,17 [0,14; 0,2]	0,542
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,33 [0,27; 0,47] p ₁ =0,501	0,32 [0,24; 0,42] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	0,34 [0,27; 0,52] p ₁ =0,263 p ₃ =1,0	0,4 [0,29; 0,52] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =0,04	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,04 [2,24; 3,75] p ₁ =0,563	3,27 [2,46; 4,33] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	3,53 [2,0; 3,91] p ₁ =0,352 p ₃ =1,0	2,63 [1,99; 3,65] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =0,021	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	3,08 [2,46; 3,67] p ₁ <0,001	3,15 [2,46; 4,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	2,77 [2,56; 4,0] p ₁ =0,016 p ₃ =1,0	2,72 [2,24; 3,35] p ₁ =0,002 p ₂ =1,0 p ₃ =0,15	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	11,5 [7,0; 16,97]	9,5 [6,1; 16,39]	10,24 [5,51; 19,57]	8,9 [5,96; 13,45]	0,142

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 5-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными не Q-ИМ в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Как следует из таблицы 39, ни в группе больных ИМ без ХОБЛ, ни в группе больных ИМ+ХОБЛ не было выявлено статистически значимых отличий значений индексов клеточной реактивности в зависимости от глубины поражения миокарда (наличия зубца Q). Это свидетельствует об однотипности изменений клеточного состава крови вне зависимости от величины некротического очага.

Нами были проанализированы лейкоцитарные индексы клеточной реактивности в зависимости от данных КАГ. Полученные данные представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Индексы клеточной реактивности у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ		p
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)	
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,03 [1,56; 2,85] p ₁ =1,0	2,33 [1,86; 2,85] p ₁ =0,003 p ₂ =1,0	1,9 [1,6; 2,6] p ₁ =1,0 p ₃ =1,0	2,2 [1,6; 2,8] p ₁ =0,552 p ₂ =0,955 p ₃ =1,0	0,002
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,18 [0,14; 0,23]	0,18 [0,14; 0,21]	0,18 [0,14; 2,0]	0,17 [0,13; 2,0]	0,642
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,34 [0,27; 0,47] p ₁ =0,514	0,32 [0,24; 0,42] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	0,32 [0,27; 0,5] p ₁ =0,27 p ₃ =1,0	0,4 [0,29; 0,52] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =0,095	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,01 [2,24; 3,75] p ₁ =0,557	3,17 [2,46; 4,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	2,97 [2,05; 3,78] p ₁ =0,371 p ₃ =1,0	2,56 [1,94; 3,65] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =0,049	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	3,07 [2,46; 3,67] p ₁ <0,001	3,17 [2,46; 4,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	2,7 [2,23; 3,69] p ₁ =0,003 p ₃ =1,0	2,75 [2,27; 3,29] p ₁ =0,007 p ₂ =1,0 p ₃ =0,59	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	11,54 [7,0; 18,32] p ₁ =1,0	9,47 [6,1; 15,68] p ₁ =0,428 p ₂ =1,0	10,24 [6,86; 14,9] p ₁ =1,0 p ₃ =1,0	8,19 [5,33; 12,56] p ₁ =0,066 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	0,049

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 5-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными ИМ с поражением 1 КА в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

В нашем исследовании не отмечалось статистически значимых различий значений индексов клеточной реактивности у больных групп наблюдения при одно- и многососудистом поражении КА. У больных обеих групп наблюдения на-

блюдалась тенденция к более высоким значениям ЛИИ и ИСЛК и, напротив, низким значениям ИРО при многососудистом поражении.

Нами была предпринята попытка выявить взаимосвязь между наличием осложнений раннего периода ИМ и значением индексов клеточной реактивности у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ (таблица 41).

Таблица 41 – Индексы клеточной реактивности у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ		p
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)	
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,23 [1,7; 2,7] p ₁ =0,251	2,39 [1,86; 2,85] p ₁ =0,003 p ₂ =1,0	1,8 [1,6; 2,4] p ₁ =1,0 p ₃ =0,018	2,9 [2,35; 3,25] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,201	<0,001
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,17 [0,14; 0,22]	0,18 [0,16; 0,21]	0,18 [0,14; 0,2]	0,18 [0,13; 0,2]	0,637
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,32 [0,26; 0,42] p ₁ =0,001	0,33 [0,24; 0,47] p ₁ =0,004 p ₂ =1,0	0,4 [0,27; 0,52] p ₁ =1,0 p ₃ =0,288	0,34 [0,29; 0,44] p ₁ =0,469 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,17 [2,46; 4,01] p ₁ =0,001	3,07 [2,28; 4,37] p ₁ =0,004 p ₂ =1,0	2,77 [1,94; 3,75] p ₁ =1,0 p ₃ =0,202	3,06 [2,29; 3,68] p ₁ =0,683 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	3,23 [2,56; 4,0] p ₁ <0,001	2,75 [2,2; 4,0] p ₁ <0,001 p ₂ =0,594	2,72 [2,3; 3,45] p ₁ =0,001 p ₃ =0,051	2,81 [2,14; 3,46] p ₁ =0,045 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	10,56 [6,1; 17,68]	9,5 [6,9; 14,58]	8,86 [5,63; 13,09]	10,44 [6,69; 17,47]	0,176

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 5-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

При оценке индексов клеточной реактивности в зависимости от наличия осложнений острого периода ИМ статистически значимые (p<0,001) различия в подгруппах определялись в значениях ЛИИ, ЛИ, НЛИ и ИСЛК. Среди больных ИМ без ХОБЛ только ЛИИ был статистически значимо (p<0,001) выше в под-

группе с наличием осложнений по сравнению с больными с неосложненным течением острого периода ИМ.

В группе больных ИМ+ХОБЛ ни один из индексов клеточной реактивности не продемонстрировал статистически значимых отличий в подгруппах больных с неосложненным и осложненным течением ИМ.

Далее мы сопоставили индексы клеточной реактивности в группах больных ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ у пациентов с различной выраженностью бронхообструкции (таблицы 42 и 43).

Таблица 42 – Индексы клеточной реактивности у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции			p
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)	
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,1 [1,6; 2,4] p ₁ =1,0	2,2 [1,8; 2,4] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0	1,8 [1,6; 2,2] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	0,004
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,17 [0,15; 0,19] p ₁ =1,0	0,14 [0,13; 0,18] p ₁ =0,251 p ₂ =1,0	0,13 [0,13; 0,17] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,34 [0,29; 0,52] p ₁ =1,0	0,34 [0,28; 0,47] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0	0,38 [0,37; 0,53] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,62]	2,82 [2,13; 3,38] p ₁ =1,0	3,07 [1,97; 3,97] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0	2,74 [2,27; 2,97] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	2,26 [1,72; 2,69] p ₁ =1,0	2,37 [2,0; 2,73] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0	2,21 [1,73; 2,41] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	8,88 [6,31; 12,49] p ₁ =0,201	13,45 [7,97; 19,14] p ₁ =1,0 p ₂ =0,048	21,62 [15,93; 22,04] p ₁ =0,085; p ₂ =0,001 p ₃ =0,815	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 7-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p₃ – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Как следует из таблицы 42, в группе больных ХОБЛ статистически значимые различия были получены только относительно ИРО. Его значение у больных с III и IV степенями бронхообструкции было статистически значимо более высоко

ким, чем у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции ($p=0,048$ и $p=0,001$ соответственно). Значения остальных индексов клеточной реактивности не продемонстрировали зависимости от выраженности бронхообструкции.

Таблица 43 – Индексы клеточной реактивности у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции			p
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)	
ЛИИ	1,86 [1,44; 2,7]	2,23 [1,82; 2,85] $p_1=0,1$ $p_4=0,319$	2,33 [1,67; 2,85] $p_1=0,033$; $p_2=1,0$ $p_4=0,655$	2,23 [1,86; 2,57] $p_1=0,874$; $p_2=1,0$ $p_3=1,0$ $p_4=1,0$	0,004
ЯИ	0,2 [0,1; 0,2]	0,16 [0,14; 0,2] $p_1=1,0$ $p_4=1,0$	0,19 [0,15; 0,24] $p_1=0,373$; $p_2=0,176$ $p_4=0,001$	0,2 [0,16; 0,24] $p_1=0,21$; $p_2=0,101$ $p_3=1,0$ $p_4=0,039$	<0,001
ЛИ	0,43 [0,29; 0,57]	0,31 [0,24; 0,42] $p_1=0,004$ $p_4=0,65$	0,31 [0,23; 0,48] $p_1=0,002$; $p_2=1,0$ $p_4=1,0$	0,31 [0,26; 0,39] $p_1=0,035$; $p_2=1,0$ $p_3=1,0$ $p_4=0,757$	<0,001
НЛИ	2,43 [1,82; 3,6]	3,63 [2,56; 4,82] $p_1<0,001$ $p_4=0,004$	2,98 [2,0; 3,92] $p_1=0,604$; $p_2=0,06$ $p_4=1,0$	3,65 [2,76; 4,06] $p_1=0,002$; $p_2=1,0$ $p_3=0,681$ $p_4=1,0$	<0,001
ИСЛК	2,03 [1,63; 3,0]	3,5 [3,1; 4,26] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	3,62 [2,77; 4,13] $p_1<0,001$ $p_2=1,0$ $p_4<0,001$	3,45 [3,02; 4,0] $p_1<0,001$; $p_2=1,0$ $p_3=1,0$ $p_4=0,001$	<0,001
ИРО	11,18 [8,59; 17,7]	8,88 [5,21; 12,1] $p_1=0,074$ $p_4=1,0$	8,69 [5,65; 18,38] $p_2=1,0$ $p_2=1,0$ $p_4=0,424$	12,92 [6,65; 20,8] $p_2=1,0$; $p_2=0,179$ $p_3=1,0$ $p_4=0,293$	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 7-и групп, p_1 – с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с аналогичной степенью бронхообструкции в группе больных ХОБЛ

В группе больных ИМ+ХОБЛ ни один из индексов клеточной реактивности так же, как и среди больных ХОБЛ, не продемонстрировал зависимости от выраженности бронхообструкции.

Мы предприняли попытку установить наличие корреляционных взаимосвязей между индексами клеточной реактивности и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ. Выявленные корреляционные связи в группе больных ХОБЛ, отражены в таблице 44.

Таблица 44 – Корреляционные связи между индексами клеточной реактивности и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ

	Степень бронхо-обструкции	Индекс курения	ОФВ ₁	Стаж курения	КАТ-тест	MRS-тест
ЛИИ	0,026 (p=0,792)	0,103 (p=0,299)	-0,052 (p=0,602)	0,133 (p=0,179)	-0,062 (p=0,531)	-0,042 (p=0,672)
ЯИ	-0,277 (p=0,004)	-0,156 (p=0,115)	0,256 (p=0,009)	-0,222 (p=0,034)	-0,012 (p=0,9)	-0,026 (p=0,793)
ЛИ	0,016 (p=0,868)	-0,073 (p=0,461)	0,009 (p=0,931)	-0,082 (p=0,41)	0,047 (p=0,632)	0,023 (p=0,813)
НЛИ	0,048 (p=0,628)	0,028 (p=0,777)	-0,129 (p=0,199)	0,02 (p=0,838)	-0,123 (p=0,213)	0,038 (p=0,699)
ИСЛК	0,078 (p=0,43)	0,115 (p=0,245)	-0,108 (p=0,276)	0,114 (p=0,251)	-0,103 (p=0,3)	-0,034 (p=0,732)
ИРО	0,458 (p<0,001)	0,185 (p=0,059)	-0,444 (p<0,001)	0,127 (p=0,199)	0,204 (p=0,038)	0,309 (p=0,001)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

Нами не было обнаружено корреляционных связей высокой силы между значениями индексов клеточной реактивности и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ. Только ЯИ и ИРО коррелировали с параметрами ХОБЛ, однако эти связи были слабой силы и немногочисленны.

Корреляционные взаимосвязи между индексами клеточной реактивности и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ в группе больных ИМ+ХОБЛ отражены в таблице 45.

В группе больных ИМ+ХОБЛ наблюдались те же закономерности: только ЯИ и ИРО коррелировали с некоторыми клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ, однако они имели слабую силу.

Таблица 45 – Корреляционные связи между индексами клеточной реактивности и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

	Степень бронхо-обструкции	Индекс курения	ОФВ ₁	Стаж курения	КАТ-тест	MRS-тест
ЛИИ	0,051 (p=0,475)	0,025 (p=0,731)	0,071 (p=0,326)	0,08 (p=0,263)	-0,029 (p=0,682)	-0,056 (p=0,44)
ЯИ	0,168 (p=0,019)	0,152 (p=0,033)	-0,185 (p=0,01)	0,151 (p=0,035)	0,218 (p=0,002)	0,119 (p=0,098)
ЛИ	-0,064 (p=0,37)	-0,076 (p=0,29)	-0,04 (p=0,58)	-0,118 (p=0,102)	0,009 (p=0,903)	0,032 (p=0,66)
НЛИ	0,002 (p=0,983)	-0,083 (p=0,248)	0,095 (p=0,187)	-0,133 (p=0,063)	-0,052 (p=0,468)	0,095 (p=0,189)
ИСЛК	0,045 (p=0,53)	0,045 (p=0,536)	0,079 (p=0,275)	0,097 (p=0,175)	-0,044 (p=0,541)	-0,059 (p=0,144)
ИРО	0,038 (p=0,601)	0,109 (p=0,131)	-0,171 (p=0,017)	-0,065 (p=0,365)	0,164 (p=0,022)	0,189 (p=0,008)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

3.3. Маркеры апоптоза в группах наблюдения

Нам представлялось интересным сопоставить уровни маркеров апоптоза у больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. Апоптоз оценивался по окрашиванию циркулирующих мононуклеаров аннексином V-FITC/PI. Полученные данные представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ на фоне 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 соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ, p_3 – с больными ИМ без ХОБЛ

Повышенный апоптоз циркулирующих мононуклеаров отмечался как у больных с монозологиями – ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ, так и в группе коморбидных пациентов ИМ+ХОБЛ. Это проявлялось уменьшением количества интактных клеток, с одновременным увеличением апоптотических (как на стадии раннего, так и на стадии позднего апоптоза) и некротических клеток. Максимальная выраженность апоптотических процессов наблюдалась у больных ИМ+ХОБЛ.

В дальнейшем мы проанализировали и сопоставили выраженность апоптоза циркулирующих мононуклеаров в зависимости от ряда характеристик ИМ и ХОБЛ. В таблице 47 представлены данные о содержании циркулирующих аннексин V мононуклеаров у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от глубины поражения миокарда.

Таблица 47 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	93,8 [90,3-95,3] $p_1 < 0,001$	90,2 [84,1-94,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,024$	96,4 [95,7-97,1] $p_1 = 1,0$ $p_3 < 0,001$	93,9 [92,6-95,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	6,4 [3,2-9,9] $p_1 < 0,001$	8,8 [5,1-14,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,032$	2,9 [2,2-3,1] $p_1 = 0,66$ $p_3 < 0,001$	5,2 [4,2-7,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
<i>Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)</i>	1,5 [0,9-2,2]	6,1 [3,0-8,7] $p_1 < 0,001$	7,9 [4,2-12,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,093$	2,5 [2,0-3,0] $p_1 = 0,396$ $p_3 < 0,001$	4,8 [3,7-5,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
<i>Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)</i>	0,1 [0-0,4]	0,4 [0,2-0,5] $p_1 = 0,02$	1,0 [0,4-1,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	0,2 [0-0,4] $p_1 = 1,0$ $p_3 = 0,145$	0,5 [0,2-0,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,002$
Погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	1,5 [0,8-1,9] $p_1 = 0,053$	2,3 [1,4-3,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,843$	1,0 [0,8-1,4] $p_1 = 0,97$ $p_3 = 1,0$	1,2 [0,9-1,8] $p_1 = 1,0$ $p_2 = 1,0$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Как следует из данных, представленных в таблице 47, уровень апоптоза циркулирующих мононуклеаров в нашем исследовании зависел от глубины поражения миокарда. Это проявилось уменьшением количества интактных клеток и увеличением клеток как на ранней, так и на поздней стадии апоптоза в подгруппах пациентов с зубцом Q на ЭКГ. Различий в содержании некротических клеток не наблюдалось.

Также мы проанализировали выраженность апоптоза в группах наблюдения у лиц с одно- и многососудистым поражением КА (таблица 48).

Таблица 48 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	93,7 [89,5-95,3] $p_1 < 0,001$	90,2 [84,1-94,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,045$	95,2 [94,1-96,3] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,009$	93,7 [92,0-94,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,061$
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	6,7 [3,2-10,4] $p_1 < 0,001$	8,7 [5,1-14,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,059$	3,5 [3,0-5,2] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,012$	5,9 [4,5-7,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,084$
<i>Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)</i>	1,5 [0,9-2,2]	6,3 [3,0-9,4] $p_1 < 0,001$	7,7 [4,2-12,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,16$	3,0 [2,7-4,8] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,009$	5,1 [4,0-6,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,049$
<i>Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)</i>	0,1 [0-0,4]	0,4 [0,2-0,6] $p_1 = 0,01$	1,0 [0,4-1,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$	0,3 [0,1-0,5] $p_1 = 1,0$ $p_3 = 0,62$	0,6 [0,4-1,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,825$
Погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	1,0 [0,6-1,4] $p_1 = 0,037$	1,1 [0,6-1,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	0,8 [0,4-1,2] $p_1 = 0,564$ $p_3 = 1,0$	0,6 [0,3-1,0] $p_1 = 1,0$ $p_2 = 1,0$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Выраженность апоптоза в нашем исследовании была больше у больных с поражением 2-х и более КА по сравнению с пациентами с однососудистым поражением. Это выразилось в меньшем содержании интактных клеток и увеличении клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза у лиц с многососудистым поражением. Различий в содержании некротических клеток выявлено не было.

Мы проанализировали выраженность апоптоза у больных групп наблюдения в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ (таблица 49).

Таблица 49 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	93,8 [90,3-95,3] p ₁ <0,001	90,2 [84,1-94,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	96,4 [95,7-97,1] p ₁ <0,001 p ₃ =0,074	93,9 [92,6-95,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,025
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	6,4 [3,2-9,9] p ₁ <0,001	8,8 [5,1-14,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,9 [2,2-3,1] p ₁ <0,001 p ₃ =0,156	5,2 [4,2-7,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,025
<i>Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)</i>	1,5 [0,9-2,2]	6,1 [3,0-8,7] p ₁ <0,001	7,9 [4,2-12,2] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,5 [2,0-3,0] p ₁ <0,001 p ₃ =0,156	4,8 [3,7-5,7] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,016
<i>Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)</i>	0,1 [0-0,4]	0,4 [0,2-0,5] p ₁ =0,002	1,0 [0,4-1,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,2 [0-0,4] p ₁ =0,135 p ₃ =1,0	0,5 [0,2-0,8] p ₁ <0,001 p ₂ =0,005 p ₃ =0,039
Погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	1,5 [0,8-1,9] p ₁ =0,001	2,3 [1,4-3,6] p ₁ <0,001 p ₂ =0,038	1,0 [0,8-1,4] p ₁ =0,195 p ₃ =1,0	1,2 [0,9-1,8] p ₁ =1,0 p ₂ =0,06 p ₃ <0,001

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У пациентов с осложненным течением ИМ без ХОБЛ отмечалась активация апоптотических процессов. Это было характерно как для больных с ИМ без ХОБЛ, так и для больных с ИМ+ХОБЛ. Большая выраженность апоптотических процессов наблюдалась у коморбидных пациентов с наличием осложнений острого периода ИМ. Статистически значимые различия в содержании клеточных элементов касались как ранней стадии апоптоза, так и поздней, а также некротически измененных клеток.

Нами были сопоставлены уровни апоптоза у больных с различной степенью бронхообструкции среди пациентов с ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. Данные, полученные в группе больных ХОБЛ, представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	95,9 [95,1-97,3] $p_1=0,027$	92,8 [90,2-94,4] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	86,5 [86,0-87,0] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,983$
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	3,1 [2,1-4,2] $p_1<0,001$	5,5 [4,4-8,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$	10,2 [8,4-11,2] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=1,0$
<i>Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)</i>	1,5 [0,9-2,2]	3,1 [2,1-4,2] $p_1<0,001$	5,5 [4,4-8,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	10,2 [8,4-11,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=1,0$
<i>Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)</i>	0,1 [0-0,4]	0,4 [0,2-0,7] $p_1=0,018$	0,6 [0,3-0,9] $p_1<0,001$ $p_2=1,0$	0,7 [0,4-1,1] $p_1<0,001$ $p_2=1,0$ $p_3=1,0$
Погибшие клетки (аннексин V- /7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	0,3 [0,2-0,4] $p_1=0,026$	0,7 [0,6-0,8] $p_1=1,0$ $p_2=0,002$	2,7 [1,6-3,8] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Уровень апоптоза в нашем исследовании различался у больных ХОБЛ при различной выраженности бронхообструкции. У больных с III-й и IV-й степенями бронхообструкции он превалировал по сравнению с лицами со II-й степенью. Активация апоптотических процессов проявлялась в снижении содержания интактных клеток, в нарастании клеток на ранней стадии апоптоза. Также увеличивалось и содержание некротических клеток. Между собой у больных с III-й и IV-й степенями бронхообструкции различий не выявлялось. Данные о выраженности апоптотических процессов в группе больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции представлены в таблице 51.

У больных ИМ+ХОБЛ также выявлены различия в уровнях апоптоза при разной выраженности бронхообструкции. Наибольшая выраженность апоптоза при II-й и IV-й степенях бронхообструкции и несколько меньшая – при III-й сте-

пени противоречит логике. Полученные данные могут объясняться влиянием на уровень апоптоза не только механизмов, участвующих в формировании ХОБЛ, но и резорбционного-некротического синдрома, развивающегося при ИМ.

Таблица 51 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
Интактные клетки (аннексин V-/7AAD-), %	97,8 [96,3-98,4]	90,1 [85,3-93,8] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	94,0 [90,8-95,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,179$ $p_4 = 1,0$	84,1 [83,1-87,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,226$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 1,0$
Клетки с признаками апоптоза, %	1,6 [1,2-2,5]	8,4 [5,1-10,8] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	4,2 [3,2-7,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,085$ $p_4 = 1,0$	14,1 [11,9-15,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,31$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 1,0$
<i>Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-)</i>	1,5 [0,9-2,2]	8,4 [5,1-10,8] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	4,2 [3,2-7,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,153$ $p_4 = 1,0$	12,5 [10,0-13,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,304$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 1,0$
<i>Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+)</i>	0,1 [0-0,4]	1,0 [0,4-1,6] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,036$	0,5 [0,2-1,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,227$ $p_4 = 1,0$	1,6 [0,7-2,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,436$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 1,0$
Погибшие клетки (аннексин V- /7AAD+), %	0,5 [0,3-1,0]	1,0 [0,6-1,4] $p_1 = 0,001$ $p_4 < 0,001$	1,0 [0,6-1,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 1,0$	1,4 [0,9-2,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 0,494$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с аналогичной степенью бронхообструкции

В таблице 52 представлены корреляционные связи между маркерами апоптоза и значимыми клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ. Все маркеры апоптоза продемонстрировали наличие разнонаправленных корреляционных взаимосвязей с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ.

Таблица 52 – Корреляционные связи между содержанием циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ

Показатели	Интактные клетки, %	Клетки с признаками апоптоза, %	Ранняя стадия апоптоза, %	Поздняя стадия апоптоза	Погибшие клетки, %
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	-0,612 (p<0,001)	0,564 (p<0,001)	0,579 (p<0,001)	0,17 (p=0,084)	0,673 (p<0,001)
ОФВ ₁	0,739 (p<0,001)	-0,697 (p<0,001)	-0,706 (p<0,001)	-0,2 (p=0,042)	-0,709 (p<0,001)
Степень бронхообструкции	-0,758 (p<0,001)	0,698 (p<0,001)	0,717 (p<0,001)	0,199 (p=0,042)	0,757 (p<0,001)
mMRS-тест	-0,494 (p<0,001)	0,463 (p<0,001)	0,472 (p<0,001)	0,112 (p=0,258)	0,514 (p<0,001)
КАТ-тест	-0,304 (p=0,002)	0,274 (p=0,005)	0,244 (p=0,013)	0,168 (p=0,088)	0,313 (p=0,001)
Частота обострений	-0,515 (p<0,001)	0,472 (p<0,001)	0,484 (p<0,001)	0,149 (p=0,131)	0,618 (p<0,001)
Стаж курения	-0,565 (p<0,001)	0,523 (p<0,001)	0,536 (p<0,001)	0,14 (p=0,155)	0,626 (p<0,001)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

Наиболее тесно коррелирующими показателями апоптотического процесса оказались интактные и некротические клетки, а также клетки на ранней стадии апоптоза. Из клинико-функциональных параметров ХОБЛ наиболее тесно коррелировали величина ОФВ₁ и степень бронхообструкции.

В таблице 53 отражены выявленные корреляционные взаимосвязи между маркерами апоптоза и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ.

Корреляционные связи маркеров апоптоза с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ выявлялись несколько реже и были менее тесными по сравнению с группой больных ХОБЛ в качестве мононозологии. Наиболее тесно коррелирующими показателями апоптоза были интактные клетки и клетки на ранней стадии апоптоза. Из клинико-функциональных параметров ХОБЛ наиболее часто и тесно коррелировали индекс курения, величина ОФВ₁, результаты mMRS- и КАТ-тестов.

Таблица 53 – Корреляционные связи между содержанием циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

Показатели	Интактные клетки, %	Клетки с признаками апоптоза, %	Ранняя стадия апоптоза, %	Поздняя стадия апоптоза	Погибшие клетки, %
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	-0,362 (p<0,001)	0,362 (p<0,001)	0,348 (p<0,001)	0,317 (p<0,001)	0,158 (p=0,028)
ОФВ ₁	0,175 (p=0,015)	-0,149 (p=0,038)	-0,149 (p=0,038)	-0,153 (p=0,033)	-0,135 (p=0,059)
Степень бронхообструкции	-0,155 (p=0,031)	0,134 (p=0,061)	0,143 (p=0,046)	0,116 (p=0,108)	0,133 (p=0,064)
mMRS-тест	-0,345 (p<0,001)	0,368 (p<0,001)	0,367 (p<0,001)	0,268 (p<0,001)	0,048 (p=0,503)
КАТ-тест	-0,171 (p=0,017)	0,158 (p=0,028)	0,167 (p=0,019)	0,101 (p=0,158)	0,122 (p=0,089)
Частота обострений	-0,007 (p=0,922)	-0,013 (p=0,857)	-0,03 (p=0,673)	0,065 (p=0,369)	0,054 (p=0,457)
Стаж курения	-0,041 (p=0,565)	0,037 (p=0,611)	0,014 (p=0,842)	0,111 (p=0,123)	0,066 (p=0,363)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена

p – уровень статистической значимости

3.4. Перекисное окисление липидов, белков, антиоксидантная защита и сатурация крови кислородом в группах наблюдения

Нам представлялось важным оценить процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в группах наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 54. При множественном сравнении показателей перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты методом Краскела-Уоллиса получены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 54 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные+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] $p_1 < 0,001$	0,064 [0,038; 0,074] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,106 [0,06; 0,152] $p_1 = 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,012$
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 соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ, p_3 – с больными ИМ без ХОБЛ

В целом, уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков во всех группах наблюдения были выше, а уровни маркеров антиоксидантной защиты – ниже по сравнению контролем. При сравнении больных с ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ более высокие медианы показателей перекисного окисления белков и липидов отмечались в группе больных ХОБЛ. Хотя эти различия не были статистически

значимыми, все же данная тенденция позволяет предположить, что белковая и липидная пероксидация более выражена при ХОБЛ.

Уровни маркеров антиоксидантной защиты, напротив, были снижены во всех группах наблюдения по сравнению с контролем. При сравнении больных с ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ более низкие значения отмечались у больных ИМ. Различия в уровнях СОД были статистически значимы, а в уровнях ОАС носили характер тенденции со снижением не только медианы, но и интерпроцентильных размахов. Это может свидетельствовать о подавлении антиоксидантной защиты в условиях острого кардионекротического процесса.

Наиболее выраженный дисбаланс продуктов перекисного окисления липидов, белков и маркеров антиоксидантной защиты отмечен в группе больных ИМ+ХОБЛ.

Нам представлялось важным оценить уровни маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в группах наблюдения в зависимости от значимых характеристик ИМ и ХОБЛ: от наличия зубца Q, от количества пораженных КА, осложнений острого периода ИМ, а также от выраженности бронхообструкции.

Показатели маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ИМ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ приведены в таблице 55.

В группе больных ИМ без ХОБЛ с не-Q-ИМ все показатели были сопоставимы со значениями в группе контроля, хотя и имелась тенденция к повышению маркеров перекисного окисления липидов и белков и снижению маркеров антиоксидантной защиты. Также следует отметить, что уровни маркеров антиоксидантной защиты не выходили за пределы референсных норм. У больных с Q-ИМ без ХОБЛ показатели обоих маркеров перекисного окисления липидов и белков были статистически значимо ($p=0,002$ – для МДА и $p<0,001$ – для АОРР) более высокими, а маркеров антиоксидантной защиты – статистически значимо ($p<0,001$) более низкими по сравнению с подгруппой больных с не-Q-ИМ без ХОБЛ.

Таблица 55 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	5,72 [3,74; 7,43] $p_1 < 0,001$	7,41 [4,68; 9,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	3,82 [3,58; 4,4] $p_1 = 0,135$ $p_3 = 0,001$	5,12 [4,6; 5,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,037$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	94,45 [82,12; 216,99] $p_1 = 0,069$	207,83 [158,54; 346,02] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	78,83 [69,4; 79,62] $p_1 = 1,0$ $p_3 = 0,082$	153,12 [95,78; 282,04] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,041 [0,022; 0,079] $p_1 < 0,001$	0,034 [0,017; 0,072] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	0,177 [0,171; 0,181] $p_1 = 1,0$ $p_3 < 0,001$	0,058 [0,035; 0,068] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,123$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	0,95 [0,56; 1,73] $p_1 < 0,001$	0,9 [0,42; 1,42] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	2,47 [2,41; 2,61] $p_1 = 1,0$ $p_3 < 0,001$	1,12 [0,79; 1,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,014$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Таким образом, ИМ без ХОБЛ с зубцом Q характеризуется более выраженным нарушением в системе «перекисное окисление – антиоксидантная защита» по сравнению с ИМ без ХОБЛ без зубца Q.

Среди больных ИМ+ХОБЛ статистически значимые различия в зависимости от наличия зубца Q наблюдались только относительно АОРР. Как медиана, так и показатели нижнего и верхнего квартилей были более высокими в группе Q-ИМ+ХОБЛ. Уровни МДА, СОД и ОАС не продемонстрировали статистически значимых различий в подгруппах с не-Q-ИМ+ХОБЛ и Q-ИМ+ХОБЛ. Это позволяет предположить значимое влияние хронического воспалительного процесса, каковым является ХОБЛ, на процессы перекисного окисления липидов и белков при ИМ.

Также мы провели сопоставление показателей перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в группах наблюдения в зависимости от количества пораженных КА. Полученные данные представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	5,73 [3,74; 8,22] $p_1 < 0,001$	7,39 [4,68; 9,82] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	4,43 [3,92; 4,67] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,003$	5,44 [5,12; 6,41] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	94,5 [82,12; 221,98] $p_1 = 0,037$	205,44 [158,54; 346,02] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	94,72 [79,16; 171,12] $p_1 = 0,072$ $p_3 = 1,0$	173,23 [95,6; 294,12] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,168$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,041 [0,022; 0,079] $p_1 < 0,001$	0,035 [0,017; 0,072] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	0,068 [0,055; 0,173] $p_1 = 0,008$ $p_3 = 0,001$	0,057 [0,033; 0,068] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,892$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	0,95 [0,56; 1,73] $p_1 < 0,001$	0,91 [0,41; 1,42] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1,77 [1,08; 2,45] $p_1 = 0,037$ $p_3 < 0,001$	0,96 [0,76; 1,61] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,377$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

У больных ИМ без ХОБЛ уже при однососудистом поражении медианы показателей маркеров перекисного окисления липидов и белков почти в два раза превышали значения соответствующих показателей в группе контроля. При этом различия в уровнях МДА были статистически значимыми ($p < 0,001$), а в уровнях АОРР лишь носили характер тенденции ($p = 0,072$). Уровни маркеров антиоксидантной защиты, напротив, снижались ($p = 0,008$ – для СОД и $p = 0,037$ – для ОАС). У больных с многососудистым поражением в этой группе уровни маркеров пере-

кисного окисления липидов и белков были статистически значимо более высокими ($p < 0,001$ – для МДА, $p = 0,003$ – для АОРР), а антиоксидантной защиты – более низкими ($p = 0,002$ – для СОД, $p < 0,001$ – для ОАС) по сравнению с больными с поражением 1-й КА. Таким образом, в нашем исследовании уровень маркеров перекисного окисления липидов и белков у больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением был более высоким в сравнении с больными с однососудистым поражением.

У больных ИМ+ХОБЛ только уровень АОРР был статистически значимо ($p < 0,001$) более высоким у больных с многососудистым поражением – он почти два раза превышал значения в подгруппе больных ИМ+ХОБЛ с однососудистым поражением. Уровни МДА, СОД и ОАС были сопоставимы ($p = 1,0$) в подгруппах с одно- и многососудистым поражением.

Таким образом, как и в случае с сопоставлением данных в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ, нами были выявлены статистически значимые различия показателей перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных с одно- и многососудистым поражением при ИМ без ХОБЛ. В случае же наличия у больного фоновой ХОБЛ эти различия стираются, что свидетельствует о выраженном влиянии ХОБЛ на процессы перекисного окисления в организме. Однотипность изменений представляется нам логичной, поскольку многососудистое поражение чаще сопровождается развитием ИМ с зубцом Q.

Мы сопоставили уровни маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в зависимости от наличия осложнений ИМ (таблица 57).

Как в группе больных ИМ без ХОБЛ, так и в группе больных ИМ+ХОБЛ значения показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты статистически значимо отличались между собой в зависимости от наличия осложнений.

Таблица 57 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ без ХОБЛ		ИМ+ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,78 [3,39; 5,73] $p_1 < 0,001$	9,65 [8,14; 10,08] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,62 [4,23; 5,12] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 1,0$	6,44 [5,88; 7,18] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,024$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	115,73 [88,83; 176,11] $p_1 = 0,001$	337,99 [281,45; 358,12] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	94,64 [79,62; 129,72] $p_1 = 0,259$ $p_3 = 1,0$	300,17 [288,66; 304,48] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,061 [0,043; 0,114] $p_1 < 0,001$	0,017 [0,015; 0,02] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,068 [0,062; 0,169] $p_1 = 0,003$ $p_3 = 0,45$	0,029 [0,024; 0,035] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,482$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,22 [0,92; 1,84] $p_1 < 0,001$	0,43 [0,27; 0,68] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,75 [1,24; 2,38] $p_1 = 0,019$ $p_3 < 0,001$	0,74 [0,71; 0,77] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

В обеих группах у больных с осложненным течением ИМ уровни маркеров перекисного окисления (МДА и АОРР) были статистически значимо ($p < 0,001$) более высокими, а показатели антиоксидантной защиты (СОД и ОАС) – статистически значимо ($p < 0,001$) более низкими, чем у больных с неосложненным течением острого периода. Это свидетельствует о выраженном патогенетическом влиянии осложнений острого периода ИМ на процессы пероксидации белков и липидов.

Нами были сопоставлены уровни маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных с ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхообструкции (таблица 58).

Таблица 58 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	4,11 [3,4; 4,19] $p_1=0,465$	7,18 [5,74; 8,35] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	7,29 [5,53; 8,78] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_3=1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	73,8 [59,0; 83,62] $p_1=1,0$	195,84 [174,24; 232,91] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	199,07 [152,89; 238,65] $p_1=0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=1,0$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,148 [0,085; 0,162] $p_1=1,0$	0,065 [0,045; 0,106] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$	0,049 [0,037; 0,068] $p_1=0,008$ $p_2=0,02$ $p_3=1,0$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	2,55 [1,89; 2,67] $p_1=1,0$	1,09 [0,92; 1,28] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	1,11 [0,92; 1,36] $p_1=0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Статистически значимых различий в уровнях маркеров перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных со II и IV степенями бронхообструкции обнаружено не было ($p=1,0$ – для всех показателей). Данные о выраженности процессов перекисного окисления и антиоксидантной защиты в группе больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции представлены в таблице 59.

У больных ИМ+ХОБЛ уже при наличии II степени бронхообструкции значения всех показателей перекисного окисления статистически значимо ($p<0,001$) повышались, а антиоксидантной защиты – статистически значимо ($p<0,001$) снижались по сравнению со значениями в группе контроля. Это свидетельствует об активизации процессов перекисного окисления у больных с кардиореспираторной коморбидностью.

Таблица 59 – Показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
МДА, мкмоль/мл	2,26 [1,21; 4,2]	6,46 [2,78; 7,85] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,031$	5,72 [4,89; 8,18] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,057$ $p_4 = 1,0$	10,09 [10,03; 10,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 1,0$
АОРР, мкмоль/л	59,99 [16,52; 153,57]	222,72 [82,34; 294,5] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	174,77 [96,02; 198,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 1,0$	348,34 [319,39; 364,92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 1,0$
Общая СОД, у.е./мл	0,15 [0,073; 0,196]	0,025 [0,018; 0,128] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,045 [0,034; 0,061] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 0,891$	0,017 [0,014; 0,02] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,004$ $p_4 = 0,513$
ОАС, ммоль/л	2,03 [1,76; 2,55]	1,71 [0,74; 1,97] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,93 [0,57; 1,14] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_4 = 1,0$	0,38 [0,24; 0,52] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,364$ $p_4 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с аналогичной степенью бронхообструкции

У больных с III степенью бронхообструкции статистически значимые различия выявлялись только относительно уровня ОАС ($p = 0,001$). Уровни МДА, АОРР и СОД у больных со II и III степенями бронхообструкции были сопоставимы. У больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков почти в два раза превышали соответствующие показатели у больных с III степенью бронхообструкции ($p < 0,001$). Из показателей ОАС статистически значимые различия продемонстрировала лишь СОД, ее уровень у больных ИМ+ХОБЛ с IV степенью бронхообструкции был более чем в два раза ниже по сравнению с больными с III степенью бронхообструк-

ции ($p=0,004$). Уровень ОАС также был ниже при IV степени бронхообструкции, однако эти различия не имели статистической значимости ($p=0,364$).

Полученные данные свидетельствуют о влиянии выраженности бронхообструкции на интенсивность перекисного окисления липидов и белков у больных с ХОБЛ в качестве мононозологии, причем с нарастанием выраженности бронхообструкции различия в показателях нивелируются. У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ процессы пероксидации липидов и белков интенсифицированы, но их уровень также зависит от выраженности бронхообструкции.

Взаимосвязи, выявленные при проведении корреляционного анализа между показателями перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ, представлены в таблице 60.

Таблица 60 – Корреляционные связи между показателями перекисного окисления липидов, белков, антиоксидантной защиты и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ

	МДА, мкмоль/мл	АОРР, мкмоль/л	Общая СОД, у.е./мл	ОАС, ммоль/л
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	0,496 ($p<0,001$)	0,594 ($p<0,001$)	-0,703 ($p<0,001$)	-0,645 ($p<0,001$)
ОФВ ₁	-0,711 ($p<0,001$)	-0,767 ($p<0,001$)	0,653 ($p<0,001$)	0,765 ($p<0,001$)
Степень бронхо- обструкции	0,807 ($p<0,001$)	0,838 ($p<0,001$)	-0,632 ($p<0,001$)	-0,831 ($p<0,001$)
mMRS-тест	0,441 ($p<0,001$)	0,524 ($p<0,001$)	-0,494 ($p<0,001$)	-0,538 ($p<0,001$)
КАТ-тест	0,181 ($p=0,067$)	0,2 ($p=0,042$)	-0,182 ($p=0,064$)	-0,249 ($p=0,011$)
Стаж курения	0,430 ($p<0,001$)	0,529 ($p<0,001$)	-0,658 ($p<0,001$)	-0,583 ($p<0,001$)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
p – уровень статистической значимости

Между всеми маркерами перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты и большинством клинико-функциональных характеристик ХОБЛ у больных ХОБЛ в качестве мононозологии обнаруживались корреляционные связи умеренной, заметной и высокой силы по шкале Чеддока. Только ре-

зультаты КАТ-теста не продемонстрировали таких связей. Наиболее тесно коррелирующими показателями оказались степень бронхообструкции и ОФВ₁.

Связи, выявленные при проведении корреляционного анализа между показателями перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ, представлены в таблице 61.

Таблица 61 – Корреляционные связи между показателями перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

	МДА, мкмоль/мл	АОРР, мкмоль/л	Общая СОД, у.е./мл	ОАС, ммоль/л
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	0,466 (p<0,001)	0,424 (p<0,001)	-0,373 (p<0,001)	-0,405 (p<0,001)
ОФВ ₁	-0,487 (p<0,001)	-0,319 (p<0,001)	0,281 (p<0,001)	0,514 (p<0,001)
Степень бронхо- обструкции	0,501 (p<0,001)	0,332 (p<0,001)	-0,276 (p<0,001)	-0,489 (p<0,001)
mMRS-тест	0,459 (p<0,001)	0,42 (p<0,001)	-0,356 (p<0,001)	-0,359 (p<0,001)
КАТ-тест	0,474 (p<0,001)	0,338 (p<0,001)	-0,263 (p<0,001)	-0,455 (p<0,001)
Стаж курения	0,178 (p=0,013)	0,175 (p=0,014)	-0,14 (p=0,051)	-0,197 (p=0,006)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена

p – уровень статистической значимости

Так же, как и в случае с ХОБЛ в виде монозоологии, при ИМ+ХОБЛ были обнаружены множественные корреляционные связи с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ. Однако следует отметить ослабление их силы. Менее остальных коррелировал с оцениваемыми показателями стаж курения – хотя корреляционные связи были статистически значимыми, во всех случаях они характеризовались слабой силой. Из показателей перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты наиболее убедительные корреляционные связи продемонстрировали МДА и ОАС.

Неразрывная патогенетическая связь и взаимоотягощающее влияние гипоксемически-гиперкапнических процессов у пациентов с кардиореспираторной па-

тологией обусловили актуальность изучения сатурации крови кислородом в группах наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Сатурация крови кислородом у больных в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
Сатурация крови кислородом, %	99 [98; 99]	92 [90; 95,5] $p_1 < 0,001$	97 [95; 99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	95 [92,5; 97,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

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

Сатурация крови кислородом во всех группах наблюдения была статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у лиц группы контроля. В группе больных ИМ без ХОБЛ сатурация крови кислородом составила 97 [95; 99]%, у больных ХОБЛ – 95 [92,5; 97,5]%, различия между значениями в этих группах были статистически значимыми ($p < 0,001$). Наиболее низкой сатурация крови кислородом была у больных ИМ+ХОБЛ – 92 [90; 95,5]%, это было статистически значимо ниже относительно остальных групп наблюдения ($p < 0,001$).

Нам представлялось важным оценить зависимость сатурации крови кислородом от таких факторов, как глубина поражения миокарда, количество пораженных КА, наличие осложнений в остром периоде ИМ. Также было интересно сопоставить сатурацию крови кислородом у больных с ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции.

Показатели сатурации крови кислородом в подгруппах с не Q-ИМ и Q-ИМ представлены в таблице 63.

Значения сатурации крови кислородом в подгруппе больных с не-Q-ИМ без ХОБЛ не имели статистически значимых отличий от значений в группе контроля ($p = 0,136$).

У больных с Q-ИМ без ХОБЛ и в обеих подгруппах больных ИМ+ХОБЛ показатель сатурации крови кислородом был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. Как среди больных ИМ без ХОБЛ, так и

среди больных ИМ+ХОБЛ не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с не Q-ИМ и Q-ИМ ($p=1,0$).

Таблица 63 – Сатурация крови кислородом у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
Сатурация крови кислородом, %	99 [98; 99]	93 [91; 97] $p_1 < 0,001$	92 [90; 95] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	98 [96; 99] $p_1 = 0,136$ $p_3 < 0,001$	97 [95; 99] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Та же закономерность отмечалась при сопоставлении сатурации крови кислородом у больных с одно- и многососудистым поражением КА (таблица 64).

Таблица 64 – Сатурация крови кислородом у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
Сатурация крови кислородом, %	99 [98; 99]	93 [91; 97] $p_1 < 0,001$	92 [90; 95] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	98 [96; 99] $p_1 = 0,027$ $p_3 < 0,001$	96 [94; 98] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,172$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой среди больных ИМ+ХОБЛ

У больных ИМ без ХОБЛ с одно- и многососудистым поражением, а также в обеих подгруппах больных ИМ+ХОБЛ сатурация крови кислородом была статистически значимо ниже по сравнению с контролем. Показатель сатурации крови кислородом не имел статистически значимых отличий при сравнении в подгруппах с одно- и многососудистым поражением как среди больных ИМ без ХОБЛ ($p=0,172$), так и в группе больных ИМ+ХОБЛ ($p=1,0$). Полученные данные продемонстрировали отсутствие зависимости сатурации крови кислородом у больных с одно- и многососудистым поражением КА.

Также мы провели сопоставление показателя сатурации крови кислородом у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ (таблица 65).

Таблица 65 – Сатурация крови кислородом у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
Сатурация, %	99 [98; 99]	94 [92; 97] $p_1 < 0,001$	91 [90; 92] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	98 [97; 99] $p_1 = 0,043$ $p_3 < 0,001$	94 [93; 96] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,003$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой среди больных ИМ+ХОБЛ

В обеих группах больных – ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ – были выявлены статистически значимо более низкие значения сатурации крови кислородом у больных с осложненным течением ИМ по сравнению с лицами, острый период ИМ у которых протекал без осложнений ($p < 0,001$).

Выраженность бронхообструкции является фактором, который может влиять на насыщение крови кислородом, поэтому нам представлялось интересным оценить зависимость сатурации крови кислородом от степени бронхообструкции. Полученные данные представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Сатурация крови кислородом у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
Сатурация крови кислородом, %	99 [98; 99]	97 [96; 99] $p_1 = 0,051$	93 [90; 94] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	91 [90; 93] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Было отмечено снижение сатурации крови кислородом у больных ХОБЛ с нарастанием выраженности бронхообструкции. При этом сатурация крови кислородом у больных с III и IV степенями бронхообструкции была статистически зна-

чимо ($p < 0,001$) ниже, чем у больных со II степенью. Между собой значения сатурации крови кислородом у больных с III и IV степенями были сопоставимы ($p = 1,0$).

В группе больных ИМ+ХОБЛ показатель сатурации крови кислородом также не продемонстрировал статистически значимой зависимости от выраженности бронхообструкции (таблица 67).

Таблица 67 – Сатурация крови кислородом у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
Сатурация крови кислородом, %	99 [98; 99]	92 [91; 94] $p_1 < 0,001$	92 [90; 97] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	91 [90; 92] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,441$ $p_3 = 0,204$ $p_4 = 1,0$
		$p_4 < 0,001$	$p_4 = 1,0$	$p_4 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с аналогичной степенью бронхообструкции

Полученные данные позволяют говорить о том, что сатурация крови кислородом зависит от степени бронхообструкции у больных ХОБЛ в виде монозонологии. У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ выраженность бронхообструкции не влияет на сатурацию крови кислородом, что свидетельствует о наличии иных факторов, определяющих уровень газообмена.

Связи, выявленные при проведении корреляционного анализа между уровнем сатурации крови кислородом и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ в группе больных с ХОБЛ и у больных ИМ+ХОБЛ представлены в таблице 68.

Показатель сатурации крови кислородом продемонстрировал высокую множественную корреляцию с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ, такими как индекс курения, ОФВ₁, степень бронхообструкции, результаты mMRS- и КАТ-теста, стаж курения.

Таблица 68 – Корреляционные связи между показателями сатурации крови кислородом и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных у больных ИМ+ХОБЛ и ХОБЛ

	Сатурация, %			
	Больные ИМ+ХОБЛ		Больные ХОБЛ	
	ρ	p	ρ	p
Индекс курения	-0,339	<0,001	-0,344	<0,001
ОФВ ₁	0,181	0,011	0,682	<0,001
Степень бронхообструкции	-0,201	0,005	-0,790	<0,001
mMRS-тест	-0,189	0,008	-0,489	<0,001
КАТ-тест	-0,165	0,021	-0,295	0,002
Стаж курения	0,096	0,183	-0,475	<0,001

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

При этом между сатурацией крови кислородом и ОФВ₁ отмечалась прямая связь заметной силы по шкале Чеддока ($\rho=0,682$, $p<0,001$), с остальными показателями – отрицательные корреляционные связи высокой силы (со степенью бронхообструкции – $\rho=-0,790$, $p<0,001$), умеренной силы (с индексом курения – $\rho=-0,344$, $p<0,001$, с mMRS-тестом – $\rho=-0,489$, $p<0,001$, со стажем курения – $\rho=-0,475$, $p<0,001$).

Из клинических и функциональных характеристик ХОБЛ наибольшее количество корреляционных связей продемонстрировали индекс курения, степень бронхообструкции, mMRS-тест, КАТ-тест.

В группе больных ИМ+ХОБЛ между сатурацией крови кислородом и ОФВ₁ отмечалась положительная корреляционная связь слабой силы ($\rho=0,181$, $p=0,011$), с остальными показателями обнаруживались прямые корреляционные связи: умеренной силы – с индексом курения ($\rho=-0,339$, $p<0,001$), слабой силы – со степенью бронхообструкции ($\rho=-0,201$, $p=0,005$), mMRS-тестом ($\rho=-0,189$, $p=0,008$), КАТ-тестом ($\rho=-0,165$, $p=0,021$). Обращала на себя меньшая сила связей между аналогичными показателями в группе больных ХОБЛ в виде мононозологии.

Таким образом, в группе больных ИМ+ХОБЛ показатель сатурации крови кислородом продемонстрировал связь с большинством клинико-функциональных характеристик ХОБЛ. Наиболее часто коррелирующими параметрами со стороны

ХОБЛ стали индекс курения, степень бронхообструкции, результаты mMRS-теста и КАТ-теста.

3.5. Маркеры воспаления в группах наблюдения

Нам представлялось интересным оценить выраженность воспалительной реакции у больных ИМ+ХОБЛ и определить, происходит ли потенцирование системного воспаления, присутствующего при мононозологиях, у больных с кардиореспираторной синтропией.

Для оценки и сопоставления выраженности воспалительного процесса у больных с ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ в качестве мононозологии и у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ нами определялись такие маркеры воспаления, как высокочувствительный СРБ и лактоферрин. Полученные в группах наблюдения данные представлены в таблице 69.

Таблица 69 – 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

Уровни изучаемых нами маркеров воспаления были повышены во всех группах наблюдения относительно контроля, что свидетельствует о наличии воспаления в патогенезе обоих изучаемых заболеваний – ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ. Более высокие значения и отсутствие статистически значимых различий уровней маркеров воспаления в группах больных ИМ без ХОБЛ свидетельствует о наибольшей выраженности воспалительной реакции при острой коронарной патологии. Менее высокие значения маркеров воспаления у больных ХОБЛ в нашем ис-

следовании мы связываем с тем, что все пациенты с ХОБЛ обследованы нами вне обострения, когда активность воспаления минимальна.

В дальнейшем мы проанализировали уровни маркеров воспаления в зависимости от значимых характеристик ИМ и ХОБЛ. Данные, полученные при сравнении групп больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q, представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Уровни маркеров воспаления у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия зубца Q

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	5,63 [2,24; 6,63] $p_1 < 0,001$	6,39 [2,11; 10,26] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1,76 [1,23; 2,95] $p_1 = 0,049$ $p_3 = 0,006$	7,17 [5,23; 9,38] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,402$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1791 [1128; 2457] $p_1 < 0,001$	1718 [1134; 2271] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1722 [852; 2117] $p_1 = 0,011$ $p_3 = 0,613$	1713 [961; 2241] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными не Q-ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Статистически значимые различия между уровнями маркеров воспаления были выявлены только в группе больных ИМ без ХОБЛ и касались только СРБ, проявляясь статистически значимым его повышением у больных ИМ без ХОБЛ с зубцом Q ($p < 0,001$).

Также мы проанализировали уровни маркеров воспаления в группах наблюдения в зависимости от количества пораженных КА. Как следует из таблицы 71, лишь в группе больных ИМ без ХОБЛ были выявлены различия в выраженности воспалительной реакции в зависимости от глубины поражения миокарда. Они касались только СРБ – у больных с Q-ИМ без ХОБЛ его уровень был более высоким ($p < 0,001$).

Таблица 71 – Уровни маркеров воспаления у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	5,63 [2,24; 9,38] $p_1 < 0,001$	6,39 [2,11; 10,26] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	3,89 [2,01; 5,61] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,46$	8,73 [7,72; 10,19] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1831 [1128; 2457] $p_1 < 0,001$	1715 [1134; 2271] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1721 [865,5; 2148,5] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,943$	1713 [969; 2287,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ с поражением 1 КА в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Мы провели сопоставление уровней маркеров воспаления в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ. Полученные данные представлены в таблице 72.

Таблица 72 – Уровни маркеров воспаления у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	2,37 [1,58; 5,6] $p_1 < 0,001$	10,62 [9,11; 12,59] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,12 [2,95; 8,12] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,06$	9,0 [6,53; 12,04] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 1,0$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1691 [1004,5; 2358] $p_1 < 0,001$	1738 [1299,5; 2282] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$	1710 [938; 2219] $p_1 < 0,001$ $p_3 = 1,0$	1729 [799,5; 2123] $p_1 = 0,002$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 0,804$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

Нами были выявлены различия в уровнях высокочувствительного СРБ у больных ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде

ИМ. Эти различия отсутствовали в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. Уровень лактоферрина не зависел от наличия или отсутствия осложнений ни в одной из групп наблюдения.

Нами были сопоставлены значения маркеров воспаления у больных с различной степенью бронхообструкции. Значения в группе больных ХОБЛ представлены в таблице 73.

Таблица 73 – Уровни маркеров воспаления у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	0,82 [0,61; 1,32] $p_1=1,0$	4,99 [3,83; 6,04] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	3,57 [2,84; 6,83] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=1,0$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1622 [823,5; 2181] $p_1=0,002$	1393 [938; 2162] $p_1=0,009$ $p_2=1,0$	1370,5 [798; 2139] $p_1=1,0$ $p_2=1,0$ $p_3=1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

Уровень высокочувствительного СРБ у больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции составил 0,82 [0,61; 1,32] мг/л, что было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=1,0$). У больных ХОБЛ с III и IV степенями бронхообструкции уровень СРБ достигал 4,99 [3,83; 6,04] мг/л и 3,57 [2,84; 6,83] мг/л соответственно, статистически значимо ($p<0,001$) превышая значения в группе контроля и у больных со II степенью бронхообструкции. В подгруппах с III и IV степенями бронхообструкции уровень СРБ был сопоставим ($p=1,0$).

Уровень лактоферрина у больных ХОБЛ не зависел от выраженности бронхообструкции ($p=1,0$).

Данные об уровнях воспалительных маркеров у больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции представлены в таблице 74.

Таблица 74 – Уровни маркеров воспаления у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции		
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,72 [0,18; 1,55]	5,99 [1,2; 10,02] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	5,54 [2,67; 6,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_4 = 1,0$	10,83 [9,47; 14,06] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,028$ $p_4 = 1,0$
Лактоферрин, нг/мл	1042 [505; 1205]	1564 [885; 2183,5] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 1,0$	1963 [1338,5; 2465] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,054$ $p_4 = 0,039$	1738 [1366,5; 2161] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p_3 – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p_4 – с больными ХОБЛ с аналогичной степенью бронхообструкции

У больных ИМ+ХОБЛ со II и III степенями бронхообструкции уровень СРБ составил 5,99 [1,2; 10,02] мг/л и 5,54 [2,67; 6,51] мг/л соответственно. В обоих случаях это статистически значимо ($p < 0,001$) превышало соответствующие показатели в группе контроля. Между этими же параметрами в данных подгруппах статистически значимых различий не было ($p = 1,0$). Только при наличии IV степени бронхообструкции уровень СРБ существенно превышал значения данного показателя у пациентов с менее выраженной бронхообструкцией, составив 10,83 [9,47; 14,06] мг/л ($p < 0,001$ – по сравнению с контролем и со II степенью бронхообструкции, $p = 0,028$ – по сравнению с III степенью бронхообструкции).

Уровень лактоферрина в подгруппах с различной степенью бронхообструкции был статистически значимо выше значений данного показателя в группе контроля, однако между собой в подгруппах с различной степенью бронхообструкции статистически значимые различия отсутствовали. По сравнению с группой больных ХОБЛ уровень лактоферрина у больных ИМ+ХОБЛ отличался только при III степени бронхообструкции – у коморбидных больных он был статистически значимо выше, чем у пациентов с ХОБЛ в виде монозоологии ($p = 0,039$). При

II и IV степенях бронхообструкции уровни лактоферрина у больных ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ были сопоставимы ($p=1,0$).

Таким образом, у больных ХОБЛ в виде монозоологии уровень высокочувствительного СРБ был более высоким при выраженной (III и IV степенях) бронхообструкции. В группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ сохранялась данная тенденция – уровень СРБ был более высоким у больных с IV степенью бронхообструкции. Уровень лактоферрина не зависел от степени бронхообструкции ни в одной из групп наблюдения.

В таблице 75 представлены корреляционные связи между маркерами воспаления и рядом клинико-функциональных характеристик ХОБЛ.

Таблица 75 – Корреляционные связи между показателями маркеров воспаления и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ХОБЛ

Показатели	Высокочувствительный СРБ		Лактоферрин	
	ρ	P	ρ	p
Индекс курения	0,631	<0,001	-0,012	0,905
ОФВ ₁	-0,747	<0,001	-0,016	0,872
Степень бронхообструкции	0,815	<0,001	0,013	0,898
mMRS-тест	0,535	<0,001	0,128	0,195
КАТ-тест	0,252	0,01	0,013	0,9
Стаж курения	0,562	<0,001	-0,023	0,818

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
p – уровень статистической значимости

Нами была выявлена положительная корреляционная связь высокой силы уровня СРБ со степенью бронхообструкции ($\rho=0,815$, $p<0,001$), корреляционные связи заметной силы – с индексом курения ($\rho=0,631$, $p<0,001$) с частотой обострений ($\rho=0,584$, $p<0,001$), со стажем курения ($\rho=0,562$, $p<0,001$), с результатами mMRS-теста ($\rho=0,535$, $p<0,001$), слабой силы – с результатами КАТ-теста ($\rho=0,252$, $p=0,01$). Также была выявлена обратная корреляционная связь высокой силы между уровнем СРБ и ОФВ₁ ($\rho=-0,747$, $p<0,001$). Данные о корреляционных взаимосвязях с клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ, полученные в группе больных ИМ+ХОБЛ, представлены в таблице 76.

Таблица 76 – Корреляционные связи между показателями воспаления и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

Показатели	Высокочувствительный СРБ		Лактоферрин	
	ρ	P	ρ	p
Индекс курения	0,391	<0,001	0,075	0,295
ОФВ ₁	-0,337	<0,001	-0,078	0,278
Степень бронхообструкции	0,321	<0,001	0,124	0,084
mMRS-тест	0,367	<0,001	0,035	0,632
КАТ-тест	0,322	<0,001	0,197	0,006
Стаж курения	0,152	0,034	0,177	0,013

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
 p – уровень статистической значимости

В данной группе наблюдения выявлялись корреляционные связи между уровнем СРБ и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ: положительные связи умеренной силы – с индексом курения ($\rho=0,395$, $p<0,001$), с результатами mMRS-теста ($\rho=0,367$, $p<0,001$), с результатами КАТ-теста ($\rho=0,322$, $p<0,001$), со степенью бронхообструкции ($\rho=0,321$, $p<0,001$), слабой силы – с частотой обострений ($\rho=0,207$, $p=0,004$), со стажем курения ($\rho=0,152$, $p=0,034$), а также обратная корреляционная связь умеренной силы – с ОФВ₁ ($\rho=-0,337$, $p<0,001$).

Уровень лактоферрина имел положительные корреляционные связи слабой силы с результатами КАТ-теста ($\rho=0,197$, $p=0,006$) и со стажем курения ($\rho=0,177$, $p=0,013$).

3.6. Маркеры функции почек в группах наблюдения

С целью оценки работы почек у коморбидных больных с ИМ+ХОБЛ мы проанализировали уровни мочевины, креатинина и СКФ в группах наблюдения. Также мы сопоставили количество пациентов с протеинурией (представленной микроальбуминурией). Полученные данные представлены в таблице 77 и на рисунке 4.

Таблица 77 – Маркеры функции почек в группах наблюдения

Показатели	Контроль (n=110)	Больные ИМ+ХОБЛ (n=195)	Больные ИМ без ХОБЛ (n=130)	Больные ХОБЛ (n=104)
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	6,4 [4,8-8,1] $p_1 < 0,001$	5,9 [4,7-7,0] $p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,514$	6,3 [4,9-7,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	81,0 [77,0-95,0] $p_1 < 0,001$	77,0 [67,0-88,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	77,0 [67,0-88,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 1,0$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	104,0 [89,2-116,5] $p_1 = 0,001$	103,7 [91,1-119,2] $p_1 = 0,043$ $p_2 = 1,0$	100,3 [87,9-116,5] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 1,0$

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

У больных ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ уровни мочевины, креатинина и СКФ превосходили значения, полученные в группе контроля. При сравнении показателей внутри групп статистически значимые различия получены только для СКФ – у больных ИМ+ХОБЛ СКФ была наименьшей. Уровни мочевины и креатинина в группах наблюдения были сопоставимы. Удельный вес больных с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² был наибольшим в группе больных с ХОБЛ, а лиц с протеинурией – в группе больных ИМ без ХОБЛ.

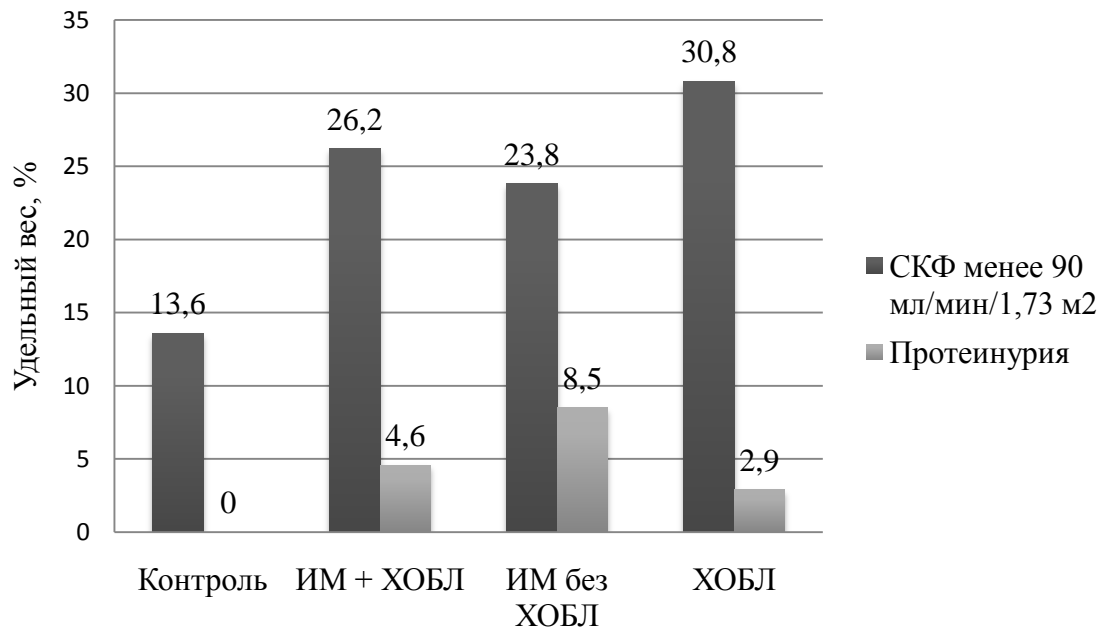


Рисунок 4 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией в группах наблюдения

Мы проанализировали и сопоставили показатели функции почек в зависимости от глубины поражения миокарда. Полученные данные представлены в таблице 78 и на рисунке 5.

Таблица 78 – Маркеры функции почек у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с различной глубиной поражения миокарда

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Не Q-ИМ (n=49)	Q-ИМ (n=146)	Не Q-ИМ (n=29)	Q-ИМ (n=101)
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	5,9 [4,8-7,6] p ₁ =0,016	6,4 [4,7-8,3] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	5,5 [4,7-6,2] p ₁ =1,0 p ₃ =1,0	6,2 [4,8-7,2] p ₁ =0,003 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	80,0 [77,0-88,0] p ₁ <0,001	82,0 [77,0-97,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	76,0 [68,0-94,0] p ₁ <0,001 p ₃ =0,594	77,0 [67,0-88,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0 p ₃ <0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	109,7 [98,9-118,0] p ₁ =1,0	102,5 [88,7-115,4] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	105,1 [91,1-118,8] p ₁ =0,328 p ₃ =1,0	103,7 [91,4-119,2] p ₁ =0,183 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными не Q-ИМ в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

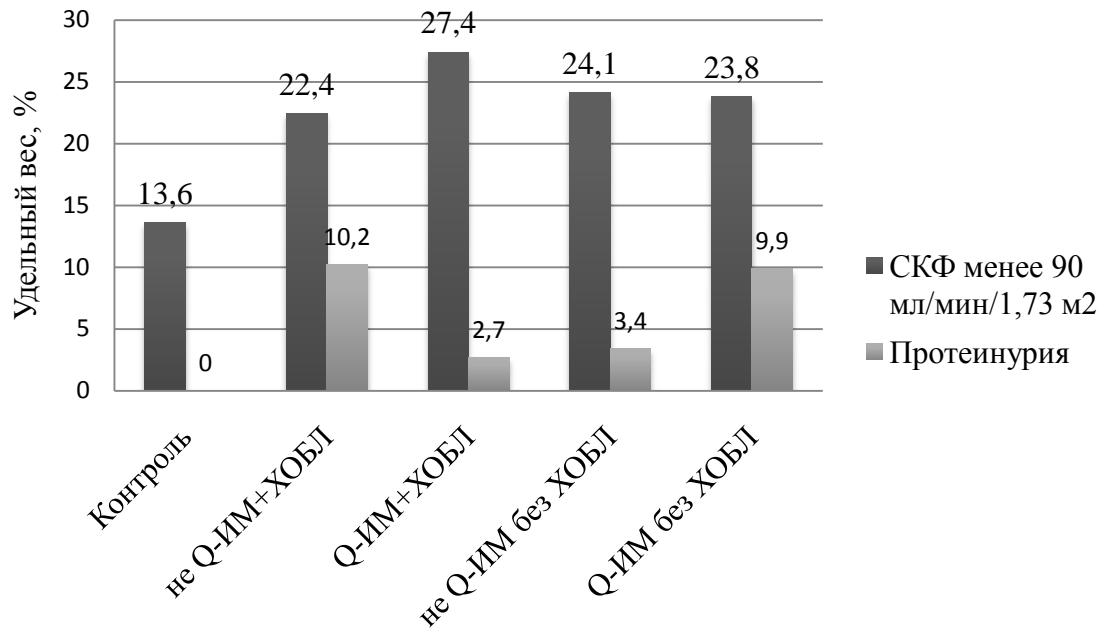


Рисунок 5 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от глубины поражения миокарда

В нашем исследовании не было выявлено различий в показателях функции почек в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ.

Нами были сопоставлены значения показателей функции почек у лиц с одно- и многососудистым поражением КА (таблица 79, рисунок 6).

Нами не было выявлено различий в показателях функции почек у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА.

Таблица 79 – Маркеры функции почек у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении КА

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ		p
		Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)	Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)	
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	6,1 [4,8-7,6] p ₁ =0,01	6,4 [4,7-8,3] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	5,6 [4,5-6,4] p ₁ =1,0 p ₃ =0,745	6,4 [5,2-7,5] p ₁ <0,001 p ₂ =0,082 p ₃ =1,0	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	80,0 [77,0-88,0] p ₁ <0,001	82,0 [77,0-97,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	76,0 [67,5-86,5] p ₁ <0,001 p ₃ =0,032	77,0 [66,5-91,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0 p ₃ =0,006	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	102,5 [89,0-122,0] p ₁ =0,731	102,5 [88,9-115,4] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	105,1 [93,2-118,5] p ₁ =0,254 p ₃ =1,0	103,7 [91,4-119,2] p ₁ =0,232 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	0,002

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 5-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными ИМ с поражением 1 КА в данной группе, p₃ – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

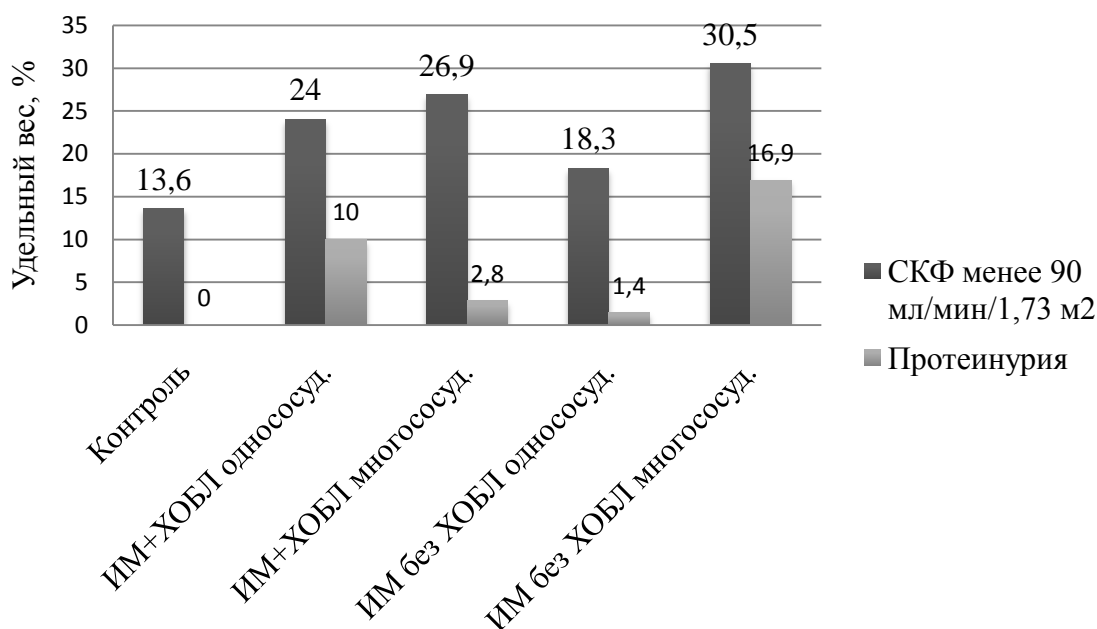


Рисунок 6 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ с одно- и многососудистым поражением КА

Мы проанализировали уровни маркеров функции почек у больных в группах наблюдения в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ (таблица 80 рисунок 7).

Таблица 80 – Маркеры функции почек у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ

Показатели	Контроль (n=110)	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
		Неосложненное (n=111)	Осложненное (n=84)	Неосложненное (n=98)	Осложненное (n=32)
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	5,9 [4,7-7,6] $p_1=0,004$	7,3 [5,0-8,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,124$	5,6 [4,3-6,8] $p_1=0,347$ $p_3=1,0$	6,4 [5,8-8,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,03$ $p_3=1,0$
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	79,0 [76,0-86,0] $p_1<0,001$	91,5 [77,0-100,0] $p_1<0,001$ $p_2=0,225$	76,0 [67,0-85,0] $p_1<0,001$ $p_3=0,003$	77,5 [69,0-93,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,896$ $p_3=0,196$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	107,5 [96,2-118,1] $p_1=0,352$	96,5 [83,4-115,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,039$	103,7 [92,9-119,9] $p_1=0,159$ $p_3=1,0$	102,4 [89,0-118,1] $p_1=0,441$ $p_2=1,0$ $p_3=1,0$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p_2 – с больными с неосложненным течением ИМ в данной группе, p_3 – с соответствующей подгруппой больных ИМ+ХОБЛ

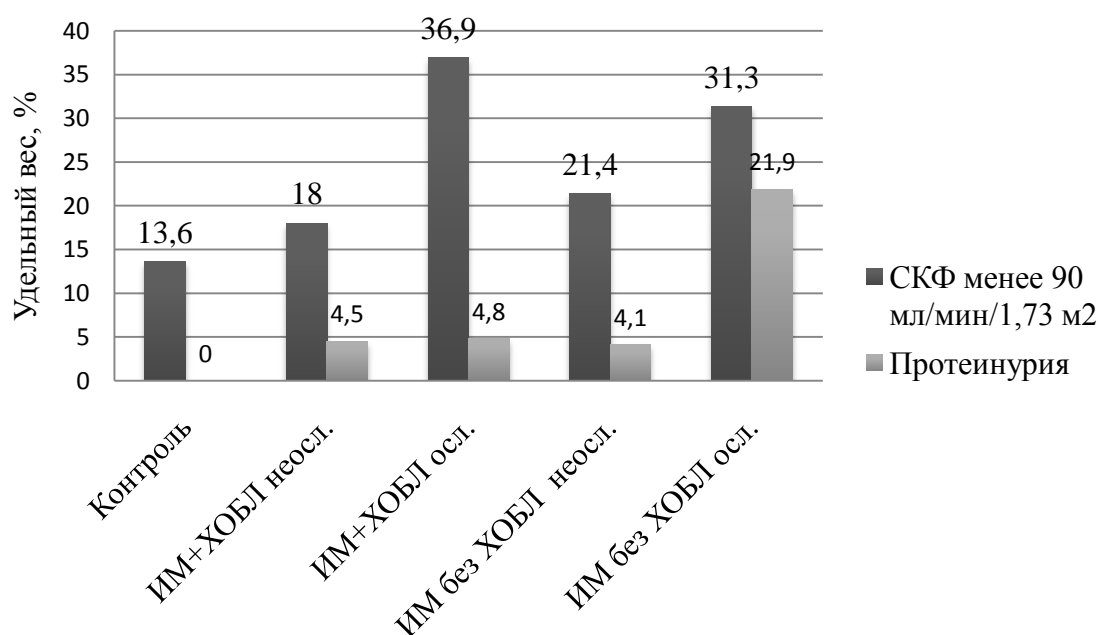


Рисунок 7 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ в зависимости от наличия осложнений ИМ

Различия в показателях функции почек у больных с неосложненным и осложненным течением ИМ касались только величины СКФ в группе коморбидных пациентов. При осложненном течении ИМ+ХОБЛ данный показатель был статистически значимо ниже, чем при отсутствии осложнений. В группе ИМ без ХОБЛ таких различий не наблюдалось. Остальные показатели функционального состояния почек не продемонстрировали различий в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в остром периоде ИМ.

Нами были сопоставлены маркеры функции почек при различной степени бронхообструкции среди пациентов с ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. Данные, полученные в группе больных ХОБЛ, представлены в таблице 81 и на рисунке 8.

Таблица 81 – Маркеры функции почек у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции			p
		II (n=56)	III (n=38)	IV (n=10)	
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	6,3 [4,9-7,6] p ₁ =0,008	6,2 [4,4-7,8] p ₁ =0,159 p ₂ =1,0	7,5 [5,4-8,9] p ₁ =0,015 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	73,5 [66,0-84,5] p ₁ <0,001	78,0 [70,0-89,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	81,0 [67,0-94,0] p ₁ =0,002 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	100,6 [86,8-122,0] p ₁ =0,175	101,1 [88,6-115,2] p ₁ =0,094 p ₂ =1,0	93,7 [91,6-108,2] p ₁ =0,267 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 7-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p₃ – с больными ХОБЛ с III степенью бронхообструкции

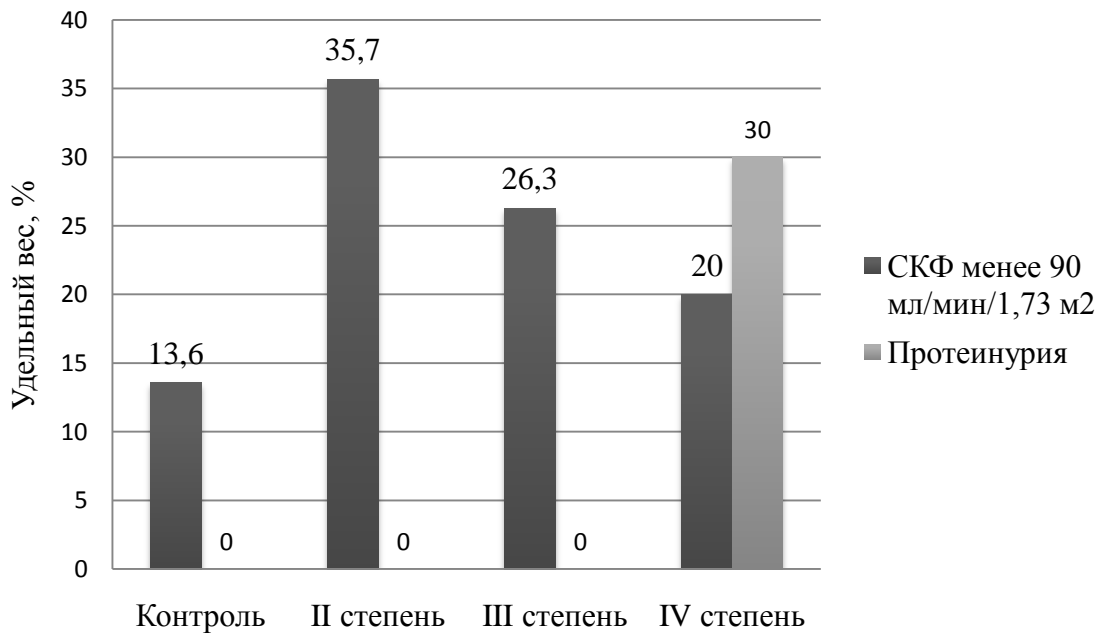


Рисунок 8 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией у больных ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции

Нами не было отмечено различий при сопоставлении показателей функции почек у больных ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции.

Сравнительные данные о маркерах функции почек в группе больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции представлены в таблице 82 и на рисунке 9.

В нашем исследовании не было отмечено различий при сопоставлении показателей функции почек у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции.

Таблица 82 – Маркеры функции почек у больных ИМ+ХОБЛ с различной степенью бронхообструкции

Показатели	Контроль (n=110)	Степень бронхообструкции			p
		II (n=68)	III (n=88)	IV (n=39)	
Мочевина, ммоль/л	5,1 [3,8-6,3]	5,8 [4,3-7,0] p ₁ =1,0 p ₄ =1,0	6,7 [4,8-8,3] p ₁ <0,001 p ₂ =0,248 p ₄ =1,0	7,7 [5,5-8,7] p ₁ <0,001 p ₂ =0,015 p ₃ =1,0 p ₄ =1,0	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	65,0 [56,0-71,0]	78,0 [72,0-88,0] p ₁ <0,001 p ₄ =0,232	81,5 [77,5-95,0] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0 p ₄ =0,618	97,0 [75,0-103,5] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0 p ₄ =1,0	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,9 [97,4-127,6]	107,0 [94,1-117,7] p ₁ =0,847 p ₄ =1,0	104,2 [89,2-115,0] p ₁ =0,014 p ₂ =1,0 p ₄ =1,0	94,4 [80,1-121,3] p ₁ =0,013 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0 p ₄ =1,0	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 7-и групп, p₁ – с группой соматически здоровых лиц, p₂ – с больными ИМ+ХОБЛ со II степенью бронхообструкции, p₃ – с больными ИМ+ХОБЛ с III степенью бронхообструкции, p₄ – с больными ХОБЛ с аналогичной степенью бронхообструкции

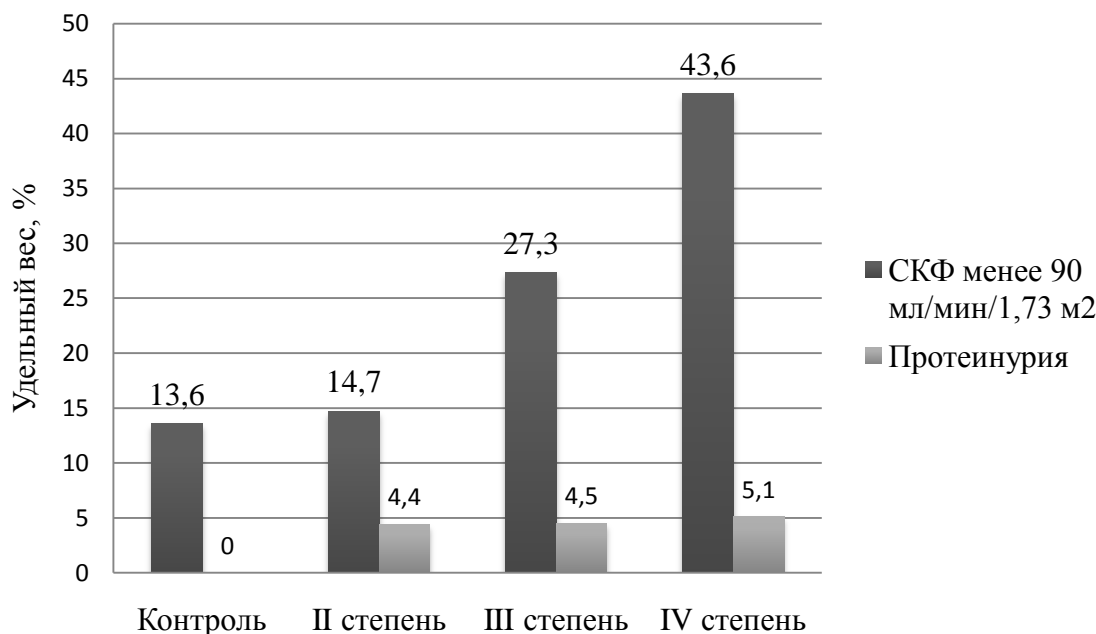


Рисунок 9 – Удельный вес лиц с СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и протеинурией у больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции

В таблице 83 отражены корреляционные связи между маркерами функции почек и рядом клинико-функциональных характеристик ХОБЛ.

Таблица 83 – Корреляционные связи между маркерами функции почек и клинико-функциональными характеристиками у больных ХОБЛ

Показатели	Мочевина, моль/л	Креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Наличие протеинурии, %
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	0,055 (p=0,582)	0,177 (p=0,072)	-0,178 (p=0,071)	0,142 (p=0,149)
ОФВ ₁	-0,055 (p=0,58)	-0,238 (p=0,015)	0,09 (p=0,365)	-0,113 (p=0,252)
Степень бронхообструкции	0,117 (p=0,237)	0,222 (p=0,023)	-0,117 (p=0,238)	0,179 (p=0,069)
mMRS-тест	0,109 (p=0,271)	0,246 (p=0,012)	-0,148 (p=0,133)	0,192 (p=0,05)
КАТ-тест	0,075 (p=0,451)	0,084 (p=0,398)	-0,093 (p=0,347)	0,146 (p=0,138)
Стаж курения	0,054 (p=0,583)	0,114 (p=0,25)	-0,302 (p=0,002)	0,147 (p=0,135)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена
p – уровень статистической значимости

Среди больных ХОБЛ корреляционные связи между маркерами функции почек и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ были немногочисленны и слабо выражены. Наиболее часто коррелирующими параметрами среди маркеров функции почек стали уровни креатинина и СКФ, среди характеристик ХОБЛ – результаты mMRS-теста и частота обострений ХОБЛ.

В таблице 84 отражены выявленные корреляционные связи между маркерами функции почек и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ в группе больных ИМ+ХОБЛ.

Среди маркеров функции почек наиболее часто коррелирующими оказались уровни мочевины и креатинина, а среди характеристик ХОБЛ – ОФВ₁, степень бронхообструкции, результаты mMRS-теста, результаты КАТ-теста. Следует отметить слабую выраженность выявленных корреляционных связей.

Таблица 84 – Корреляционные связи между маркерами функции почек и клинико-функциональными характеристиками ХОБЛ у больных ИМ+ХОБЛ

Показатели	Мочевина, моль/л	Креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Наличие про- теинурии, %
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Индекс курения	0,133 (p=0,063)	0,1 (p=0,166)	-0,144 (p=0,044)	0,109 (p=0,128)
ОФВ ₁	-0,234 (p=0,001)	-0,224 (p=0,002)	0,105 (p=0,145)	-0,09 (p=0,208)
Степень бронхооб- струкции	0,257 (p<0,001)	0,222 (p=0,002)	-0,117 (p=0,105)	0,132 (p=0,065)
mMRS-тест	0,207 (p=0,004)	0,138 (p=0,055)	-0,09 (p=0,212)	0,145 (p=0,043)
КАТ-тест	0,232 (p=0,001)	0,208 (p=0,003)	-0,087 (p=0,224)	0,087 (p=0,228)
Стаж курения	-0,034 (p=0,64)	-0,077 (p=0,285)	-0,076 (p=0,29)	-0,021 (p=0,77)
Фенотип ХОБЛ	0,243 (p=0,001)	0,281 (p<0,001)	-0,205 (p=0,004)	0,118 (p=0,099)

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена

p – уровень статистической значимости

ГЛАВА 4. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ МАРКЕРОВ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

По результатам оценки клинико-anamнестических характеристик, физических данных, результатов инструментального обследования и биохимических маркеров ЭИ нами было установлено, что группы наблюдения гетерогенны. В связи с этим является обоснованной кластеризация с последующим фенотипированием больных.

Мы предприняли попытку выделить группы больных по отношению к лабораторным маркерам СЭИ посредством двухэтапного кластерного анализа. Анализировались все изучаемые нами количественные показатели, характеризующие МСМ, гематологические индексы интоксикации, показатели апоптоза, перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты, сатурации крови кислородом, воспаления и функции почек.

В структуре исследуемой совокупности больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ нами были выделены четыре кластера. Доля первого кластера в общей структуре составляла 16,8%, второго – 11%, третьего – 40,7%, четвертого – 31,5%. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров.

Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в таблице 85.

При сравнении полученных кластеров по изучаемым признакам были установлены статистически значимые различия ряда маркеров ЭИ в зависимости от принадлежности к кластерам.

Таблица 85 – Описание результатов кластерного анализа

Признаки	Кластер 1 (n=72)	Кластер 2 (n=47)	Кластер 3 (n=175)	Кластер 4 (n=135)
1	2	3	4	5
ВСиНММпл, усл. ед., Ме [Q ₁ -Q ₃]	26,38 [24,18-29,58]	19,52 [18,66-25,32] p ₁ <0,001	24,51 [22,44-26,18] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001;	9,67 [9,18-11,35] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ОПпл, г/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,92 [0,89-0,98]	0,64 [0,58-0,92] p ₁ <0,001	0,96 [0,83-1,23] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001	0,47 [0,38-0,58] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ВСиНММэр, усл. ед., Ме [Q ₁ -Q ₃]	32,69 [28,27-36,07]	26,37 [25,24-28,5] p ₁ <0,001	28,65 [26,82-33,43] p ₁ =0,01; p ₂ =0,035	21,24 [17,52-23,82] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ОПэр, г/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	1,08 [0,92-1,43]	0,82 [0,78-0,97] p ₁ <0,001	0,99 [0,93-1,59] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001	0,72 [0,68-0,79] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ВСиНММ мочи, усл. ед., Ме [Q ₁ -Q ₃]	26,25 [24,72-27,16]	32,18 [28,33-34,29] p ₁ <0,001	28,39 [26,43-30,94] p ₁ <0,001; p ₂ =0,004	34,44 [32,17-36,41] p ₁ <0,001; p ₂ =0,001; p ₃ <0,001
ОП мочи, г/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4,11 [3,81-4,37]	5,13 [4,45-5,37] p ₁ <0,001	4,41 [3,99-5,12] p ₁ <0,001; p ₂ =0,019	5,44 [5,21-5,84] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
КИ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,7 [0,6-0,8]	0,13 [0,08-0,14] p ₁ <0,001	0,7 [0,6-0,8] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001	0,29 [0,23-0,35] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
КЭ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,45 [0,4-0,49]	0,72 [0,54-0,77] p ₁ <0,001	0,53 [0,47-0,61] p ₁ <0,001; p ₂ =0,024	1,11 [0,99-1,2] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
КП, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4,97 [4,72-5,23]	2,92 [2,55-4,33] p ₁ <0,001	4,38 [3,86-4,92] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	2,52 [2,28-2,8] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ИЭИ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	58,43 [50,66-77,31]	33,01 [30,79-52,1] p ₁ <0,001	56,83 [48,87-71,37] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001	19,69 [17,28-22,72] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Интактные клетки, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	84,1 [83,1-85,4]	92,6 [91,2-94,5] p ₁ <0,001	93,7 [90,8-95,1] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0	95,3 [94,1-96,5] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Клетки в апоптозе, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	14,1 [12,7-15,3]	7,0 [5,1-9,1] p ₁ <0,001	5,6 [4,1-8,2] p ₁ <0,001; p ₂ =0,57	3,5 [2,8-5,1] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Клетки в раннем апоптозе, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	12,35 [10,7-13,4]	6,3 [4,35-7,75] p ₁ <0,001	5,0 [3,7-7,4] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0	3,0 [2,45-4,55] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Клетки в позднем апоптозе, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	1,8 [1,25-2,5]	0,6 [0,3-1,0] p ₁ <0,001	0,5 [0,2-0,8] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0	0,38 [0,1-0,6] p ₁ <0,001; p ₂ =0,04; p ₃ =0,135
Клетки в некрозе, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	1,4 [1,0-2,4]	0,6 [0,6-0,95] p ₁ <0,001	0,77 [0,57-1,2] p ₁ <0,001; p ₂ =0,042	0,5 [0,27-1,0] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0; p ₃ <0,001
МДА, мкмоль/мл, Ме [Q ₁ -Q ₃]	9,91 [8,23-10,11]	6,44 [5,75-7,3] p ₁ <0,001	5,09 [4,07-7,12] p ₁ <0,001; p ₂ =0,002	4,32 [3,81-4,72] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
АОПП, мкмоль/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	346,24 [300,65-359,19]	286,11 [195,62-302,12] p ₁ =0,006	146,58 [91,9-191,29] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	83,56 [74,16-102,5] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001

1	2	3	4	5
Общая СОД, у.е./мл, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,017 [0,014-0,019]	0,033 [0,026-0,044] p ₁ <0,001	0,066 [0,043-0,112] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	0,073 [0,063-0,169] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
ОАС, ммоль/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,39 [0,25-0,57]	0,74 [0,69-0,8] p ₁ =0,19	1,28 [0,95-1,78] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	2,16 [1,44-2,6] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
СРБ, мг/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	10,62 [9,52-12,9]	8,73 [6,43-11,65] p ₁ =0,4	3,12 [1,68-5,62] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	3,34 [0,88-6,01] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =1,0
Сатурация крови кислородом, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	90,0 [89,0-92,0]	94,0 [92,0-96,0] p ₁ <0,001	94,0 [91,0-97,0] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0	98,0 [96,5-99,0] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
Лейкоциты, Ме [Q ₁ -Q ₃]	9,9 [6,2-14,7]	9,4 [5,9-12,4] p ₁ =1,0	6,5 [5,8-9,0] p ₁ <0,001; p ₂ =0,037	8,4 [6,0-11,3] p ₁ =0,28; p ₂ =1,0; p ₃ =0,124
ЛИИ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	2,45 [2,08-2,85]	3,2 [2,8-4,28] p ₁ <0,001	2,1 [1,6-2,33] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	1,8 [1,53-2,35] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =0,397
ИСЛК, Ме [Q ₁ -Q ₃]	3,83 [3,23-4,3]	3,35 [3,0-4,91] p ₁ =1,0	2,75 [2,41-3,45] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	1,94 [1,58-2,57] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001
НЛИ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4,0 [3,0-4,0]	4,0 [4,0-6,0] p ₁ =0,007	3,0 [2,0-3,0] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	2,0 [2,0-3,0] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =0,062
ЛИ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,27 [0,23-0,39]	0,2 [0,17-0,3] p ₁ =0,004	0,37 [0,3-0,48] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001	0,4 [0,3-0,51] p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ =0,179
ИРО, Ме [Q ₁ -Q ₃]	12,28 [8,05-19,95]	5,07 [3,24-6,71] p ₁ <0,001	10,06 [6,75-17,88] p ₁ =1,0; p ₂ <0,001	8,9 [6,2-12,93] p ₁ =0,02; p ₂ <0,001; p ₃ =0,193
СОЭ, мм/ч, Ме [Q ₁ -Q ₃]	10 [9-13]	9 [7-12] p ₁ =1,0	9 [7-12] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0	8 [5-11] p ₁ <0,001; p ₂ =0,088; p ₃ <0,001
Мочевина, ммоль/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	7,5 [5,4-8,5]	6,2 [4,9-7,4] p ₁ =0,233	6,2 [4,7-7,7] p ₁ =0,012; p ₂ =1,0	5,7 [4,6-6,9] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0; p ₃ =0,955
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q ₁ -Q ₃]	88,5 [72,0-99,5]	77,0 [68,5-90,5] p ₁ =0,076	78,0 [71,0-88,0] p ₁ =0,051; p ₂ =1,0	76,0 [67,0-83,5] p ₁ <0,001; p ₂ =1,0; p ₃ =0,107
ЯИ Даштаянца, Ме [Q ₁ -Q ₃]	0,19 [0,15-0,22]	0,2 [0,15-0,22] p ₁ =1,0	0,16 [0,13-0,19] p ₁ =0,005; p ₂ =0,052	0,2 [0,14-0,2] p ₁ =1,0; p ₂ =1,0; p ₃ =0,044
Лактоферрин, нг/мл, Ме [Q ₁ -Q ₃]	1734 [1361-2282]	1792 [1462-2256]	1647 [925-2226]	1655 [877-2191]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q ₁ -Q ₃]	103,5 [86,6-119,9]	110,6 [91,4-121,9]	106,8 [91,5-120,5]	105,4 [92,8-120,1]

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 4-х групп, p₁ – с кластером 1, p₂ – с кластером 2, p₃ – с кластером 3

КЛАСТЕР 1 характеризовался наиболее высокими показателями ВСиНММ и ОП в плазме крови и эритроцитах, высокими значениями КИ, ИЭИ и КП, низкими уровнями ВСиНММ и ОП в моче и низким КЭ. Также первый кластер ха-

рактизовался статистически значимо более низким удельным весом интактных клеток при определении апоптоза, высоким содержанием клеток на всех стадиях апоптоза и некротических клеток. В данном кластере отмечались наиболее высокие уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков и низкие – маркеров антиоксидантной защиты. Здесь же наблюдался наиболее высокий уровень СРБ, низкие значения сатурации крови кислородом, умеренное повышение СОЭ, высокие значения лейкоцитов и индексов клеточной реактивности (ЛИИ, НЛИ, ИСЛК, ИРО), а также наиболее высокие уровни мочевины и креатинина и низкие – СКФ. Наличие в данном кластере маркеров эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, оксидативного стресса, гипоксии и нарушения работы почек характеризовало его как наиболее тяжелый, характеризующий выраженный СЭИ с нарушением элиминации эндотоксинов и позволило обозначить данный кластер как **«Полимаркерно-ретенционный»**.

КЛАСТЕР 2 характеризовался умеренно высокими уровнями МСМ и маркеров апоптоза, показателей перекисного окисления липидов и белков (МДА, АОПП) с низкими значениями маркеров антиоксидантной защиты (СОД, ОАС). Здесь отмечались высокие значения СРБ, а также были увеличены индексы клеточной реактивности. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов и белков при низком значении антиоксидантов характерна для острых стрессовых ситуаций, когда еще не запущен каскад адаптационных процессов. Умеренно выраженный эндотоксикоз, дисбаланс про- и антиоксидантов в сочетании с воспалительной реакцией позволило нам обозначить данный кластер как **«Некротически-воспалительный»**.

КЛАСТЕР 3 характеризовался высокими показателями ВСиНММ и ОП в плазме крови, ОП в эритроцитах, высокими значениями КИ, ИЭИ, умеренным повышением ВСиНММ в эритроцитах и КП, умеренным снижением ВСиНММ и ОП в моче и КЭ. В данном кластере отмечалось умеренное повышение клеток на ранней стадии апоптоза, а также СОЭ, умеренное снижение сатурации крови кислородом. В данном кластере уровни маркеров перекисного окисления липидов и

белков были повышены, однако ниже, чем в кластере 2. Уровни антиоксидантов были ниже, чем в кластере 4, однако выше, чем в кластере 2. Умеренное повышение процессов перекисидации липидов и белков в сочетании с умеренным снижением антиоксидантов характерно для хронических воспалительных процессов, 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 липидов и белков позволили обозначить данный кластер как **«Гипоксически-воспалительный»**.

В КЛАСТЕРЕ 4 значения всех показателей не выходили за рамки референсных и были идентичны значениям в группе контроля. Уровни МСМ и маркеров апоптоза были наименьшими, не наблюдалось признаков воспаления, было сбалансированным соотношение процессов перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты, отсутствовали признаки гипоксии и нарушение работы почек. Это позволило обозначить данный кластер как **«Отсутствие СЭИ»**.

Таким образом, при проведении кластерного анализа автоматически сформировалось четыре кластера: КЛАСТЕР 1 – «Полимаркерно-ретенционный», КЛАСТЕР 2 – «Некротически-воспалительный», КЛАСТЕР 3 – «Гипоксически-воспалительный», КЛАСТЕР 4 – «Отсутствие СЭИ».

ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Для формирования фенотипов больных в группах наблюдения мы сопоставили полученные ранее кластеры по клинико-anamнестическим параметрам и данным инструментальных исследований в каждой группе наблюдения. Результаты сопоставления в группе больных ИМ без ХОБЛ представлены в таблице 86.

Некротически-воспалительный фенотип

Для некротически-воспалительного фенотипа СЭИ характерен средний возраст, преобладание мужчин (64,5%), наличие в большинстве случаев Q-образующего ИМ (83,9%) с элевацией сегмента ST (77,4%). При данном фенотипе преобладало однососудистое поражение инфаркт-связанной КА, многососудистое встречалось лишь в 9,7% случаев. У всех больных данной группы отмечалось наличие осложнений раннего периода ИМ. В подавляющем большинстве случаев клиника ИМ проявлялась типичной симптоматикой (90,3%), преобладающей локализацией была передняя стенка ЛЖ (64,5%), у половины больных отмечалось наличие тахикардии и нарушений сердечного ритма (45,2% и 61,3% соответственно).

Гипоксически-воспалительный фенотип

Для гипоксически-воспалительного фенотипа характерно преобладание пациентов среднего возраста, мужского пола (66,7%). У всех пациентов отмечался Q-образующий ИМ, с элевацией сегмента ST более чем в половине случаев (66,7%). Среди пациентов с данным фенотипом превалировало множественное поражение КА (83,3%). У всех лиц данной группы имело место осложненное течение ИМ. В большинстве случаев имело место поражение нижней стенки ЛЖ (66,7%) с типичными клиническими проявлениями в виде ангинозного статуса (100%).

Таблица 86 – Сравнение кластеров в группе больных ИМ без ХОБЛ

Показатель	Второй кластер (n=31)	Третий кластер (n=6)	Четвертый кластер (n=93)	p
Возраст, полных лет, Me [Q ₁ -Q ₃]	54 [47-59]	54 [53-55]	58 [51-63]	p=0,095
Мужской пол, n (%)	20 (64,5)	4 (66,7)	64 (68,8)	p=0,941
Наличие зубца Q, n (%)	26 (83,9)	6 (100)	66 (71,0)	p=0,013 p ₂₋₄ =0,012
Элевация ST, n (%)	24 (77,4)	4 (66,7)	62 (66,7)	p=0,381
Множественное поражение КА, n (%)	3 (9,7)	5 (83,3)	31 (32,3)	p<0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,02
Наличие осложнений, n (%)	31 (100)	6 (100)	8 (8,6)	p<0,001
Локализация ИМ, n (%)				p=0,09
i.21.0 Острый трансмуральный передней стенки	20 (64,5)	2 (33,3)	37 (39,8)	
i.21.1 Острый трансмуральный нижней стенки	8 (25,8)	4 (66,7)	19 (20,4)	
i.21.2 Острый трансмуральный других уточненных локализаций	1 (3,2)	0	10 (10,8)	
i.21.4 Острый субэндокардиальный	2 (6,5)	0	27 (29)	
Клинический вариант ИМ				p=0,39
Типичный	28 (90,3)	6 (100)	90 (96,8)	
Абдоминальный	1 (3,2)	0	2 (2,2)	
Церебральный	1 (3,2)	0	1 (1,0)	
Аритмический	1 (3,2)	0	0	
ОСН, Cillip, n (%)				p=0,516
I	25 (80,6)	2 (33,3)	93 (100)	
II	4 (12,9)	2 (33,3)	0 (0)	
III	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	
IV	2 (6,5)	1 (16,7)	0 (0)	
Наличие тахикардии, n (%)	14 (45,2)	3 (50,0)	7 (7,5)	p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
Наличие нарушений ритма и проводимости, n (%)	19 (61,3)	5 (83,3)	1 (1,1)	p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ФВ ЛЖ, %, Me [Q ₁ -Q ₃]	52 [46,5-54,5]	52 [45-55] p ₁ =1,0	58 [56-60] p ₁ <0,001 p ₂ =0,012	p<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 4-х групп, p₁ – с кластером 2, p₂ – с кластером 3

Фенотип с отсутствием СЭИ

Для фенотипа с отсутствием СЭИ характерен средний возраст и преобладание лиц мужского пола. В большинстве случаев имеет место элевация сегмента ST (66,7%) с развитием Q-образующего ИМ (71,0%). Данный фенотип характеризовался преимущественно однососудистым поражением (67,7%) и редким развитием осложнений в остром периоде ИМ (8,6%). В большинстве случаев имела место типичная клиническая симптоматика (96,8%), редко встречалась тахикардия и нарушения ритма (7,5% и 1,1% соответственно), наблюдались наиболее высокие, по сравнению с другими кластерами, значения ФВ ЛЖ.

В таблице 87 приведены результаты сравнения кластеров у больных ХОБЛ.

Таблица 87 – Сравнение кластеров в группе больных ХОБЛ

Показатель	Третий кластер (n=65)	Четвертый кластер (n=39)	p
Возраст, полных лет, Ме [Q ₁ -Q ₃]	60,5 [56,0-65,5]	57,0 [51,5-60,0]	0,016
Мужской пол, n (%)	61 (93,8)	34 (87,2)	0,217
Длительность ХОБЛ, лет, Ме [Q ₁ -Q ₃]	8 [6-12]	4 [3-6]	<0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет в сутки, Ме [Q ₁ -Q ₃]	10 [10-10]	10 [10-10]	0,058
Стаж курения, лет, Ме [Q ₁ -Q ₃]	40 [38-44]	34 [32-36]	<0,001
Индекс пачка/лет, Ме [Q ₁ -Q ₃]	21,0 [19,5-23,0]	17,0 [16,0-18,0]	<0,001
Степень бронхообструкции, Ме [Q ₁ -Q ₃]	3 [2-3]	2 [2-2]	<0,001
ОФВ ₁ , Ме [Q ₁ -Q ₃]	39,0 [33,0-56,5]	68,0 [61,0-71,5]	<0,001
Результаты КАТ-теста, баллы, Ме [Q ₁ -Q ₃]	20,0 [9,0-26,5]	13,0 [11,0-20,0]	0,023
Результаты mMRS-теста, Ме [Q ₁ -Q ₃]	3 [2-3]	1 [1-2]	<0,001
Высокая частота обострений, n (%)	46 (70,8)	0 (0)	<0,001
Группа ХОБЛ, n (%)			<0,001
А	0 (0)	26 (66,7)	
В	18 (27,7)	13 (33,3)	
С	28 (43,1)	0 (0)	
Д	19 (29,2)	0 (0)	
Фенотип ХОБЛ, n (%)			p<0,001
Эмфизематозный	0 (0)	28 (71,8)	
Бронхитический	32 (49,2)	11 (28,2)	
Смешанный	33 (50,8)	0 (0)	
Наличие ДН, n (%)	65 (100)	39 (100)	p=1,0
Наличие тахикардии, n (%)	31 (47,7)	3 (7,7)	p<0,001
Наличие нарушений ритма, n (%)	26 (40,0)	4 (10,3)	p=0,001
ТШХ, м, Ме [Q ₁ -Q ₃]	349 [168-419]	384 [179,5-481]	p=0,072

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 2-х групп (тест Манна-Уитни – для количественных данных, хи-квадрат Пирсона – для номинальных переменных)

Сопоставляя гендерно-anamнестические, клинические и функциональные параметры ХОБЛ, мы пришли к заключению, что на развитие СЭИ у больных ХОБЛ влияли продолжительность заболевания, стаж курения, индекс «пачка/лет», степень бронхообструкции, ОФВ₁, результаты КАТ-теста и mMRS-теста, частота обострений, а также группа и фенотип ХОБЛ.

Гипоксически-воспалительный фенотип

Гипоксически-воспалительный фенотип характеризовался средним и пожилым возрастом больных, преимущественно мужского пола (93,8%) с медианой продолжительности заболевания, равной 8 годам, с длительным стажем курения – 40 [38-44] лет, с высоким индексом «пачка/лет» – 21,0 [19,5-23,0]. У пациентов с данным фенотипом отмечалась высокая степень бронхообструкции и низкий ОФВ₁. В 70,8% случаев наблюдались частые обострения ХОБЛ, а результаты КАТ- и mMRS-тестов демонстрировали неудовлетворительное качество жизни и наличие выраженной симптоматики. Данный фенотип был характерен для пациентов В, С и D групп заболевания, а также для лиц с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ. Примерно у половины лиц с данным фенотипом имелась тахикардия, нарушения ритма и проводимости (47,7% и 40% соответственно), отмечалась тенденция к более низким показателям в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) по сравнению с фенотипом с отсутствием СЭИ.

Фенотип с отсутствием СЭИ

Для фенотипа с отсутствием СЭИ характерен средний возраст и преобладание лиц мужского пола, небольшая продолжительность заболевания – 4 [3-6] года, умеренный стаж курения и меньший, по сравнению с предыдущим кластером, индекс «пачка/лет». Преобладала II степень бронхообструкции, значения ОФВ₁ были приближены к норме, результаты КАТ-теста и mMRS-теста свидетельствовали об удовлетворительном самочувствии и качестве жизни. У всех пациентов данного кластера ХОБЛ протекала с редкими обострениями. У 2/3 больных из данного кластера имела место группа А ХОБЛ, у 1/3 – группа В. Превалировал эмфизематозный фенотип ХОБЛ (71,8%), у остальных пациентов наблюдался бронхитиче-

ский фенотип (28,2%) заболевания. Тахикардия и нарушения ритма сердца встречались редко (7,7% и 10,3% соответственно).

Результаты сопоставления кластеров в группе больных ИМ+ХОБЛ представлены в таблице 88.

Таблица – 88 Сравнение кластеров в группе больных ИМ+ХОБЛ

Показатель	Первый кластер (n=72)	Второй кластер (n=16)	Третий кластер (n=104)	Четвертый кластер (n=3)	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	52 [48-59]	52 [47-54]	50 [47-54]	54 [51,5-57,5]	p=0,303
Мужской пол, n (%)	71 (98,6)	16 (100)	99 (95,2)	3 (100)	p=0,575
Наличие зубца Q, n (%)	66 (91,7)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 p ₁₋₄ =0,003
Элевация ST, n (%)	60 (83,3)	8 (50)	59 (56,7)	1 (33,3)	p<0,001 p ₂₋₃ =0,012 p ₂₋₄ =0,001
Множественное поражение КА, n (%)	65 (90,3)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 p ₁₋₂ =0,006
Наличие осложнений, n (%)	72 (100)	8 (50)	53 (51)	0 (0)	p<0,001
Локализация ИМ, n (%)					
i.21.0 Острый трансм. передней стенки	30 (41,7)	13 (81,3)	44 (42,3)	1 (25,0)	
i.21.1 Острый трансм. нижней стенки	18 (25,0)	0	21 (20,2)	1 (25,0)	
i.21.2 Острый трансм. других уточненных локализаций	5 (6,9)	0	13 (12,5)	0	
i.21.4 Острый субэндокардиальный	19 (26,4)	3 (18,7)	26 (25,0)	4 (50,0)	
Клинический вариант ИМ, n (%)					p=0,16
Типичный	55 (76,4)	14 (87,6)	90 (86,5)	3 (100)	
Абдоминальный	1 (1,4)	0	0	0	
Церебральный	5 (7,0)	1 (6,2)	0	0	
Аритмический	5 (7,0)	1 (6,2)	4 (3,8)	0	
Астматический	6 (8,2)	0	10 (9,6)	0	
СН по Cillip, n (%)					p=0,515
I	43 (59,7)	8 (50,0)	74 (71,2)	3 (100)	
II	23 (31,9)	6 (37,4)	22 (21,2)	0	
III	2 (2,8)	1 (6,3)	3 (2,9)	0	
IV	4 (5,6)	1 (6,3)	5 (4,7)	0	
Наличие тахикардии, n (%)	66 (91,7)	7 (43,8)	57 (54,8)	0	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

1	2	3	4	5	6
Наличие нарушений ритма и проводимости, n (%)	32 (44,4)	5 (31,3)	27 (26,0)	0	p=0,032 p ₁₋₃ =0,021
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q ₁ -Q ₃]	49 [41,5-53,5]	52 [48-56] p ₁ =0,029	49 [45-53] p ₁ =0,906 p ₂ =0,225	55 [53-57] p ₁ =0,19 p ₂ =1,0 p ₃ =0,445	p=0,009
Длительность ХОБЛ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	7 [5-10]	4 [3-5] p ₁ =0,005	5 [4-7] p ₁ =0,001 p ₂ =1,0	5 [4,5-6] p ₁ =1,0 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	p<0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет в сутки, Ме [Q ₁ -Q ₃]	13 [10-15]	10 [10-10] p ₁ =0,004	10 [10-10] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	10 [10-10] p ₁ =0,326 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	p<0,001
Стаж курения, Ме [Q ₁ -Q ₃]	35 [30-40]	35 [33-37]	35 [30-40]	35 [31,5-39]	p=0,631
Индекс пачка/лет, Ме [Q ₁ -Q ₃]	22,3 [17,5-30,0]	17,5 [16,8-18,5] p ₁ =0,013	17,8 [15,5-21,6] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	17,5 [15,8-19,5] p ₁ =0,685 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	p<0,001
Степень бронхообструкции, Ме [Q ₁ -Q ₃]	3 [2-4]	3 [2-3]	3 [2-3]	3 [3-3]	p=0,058
ОФВ ₁ , Ме [Q ₁ -Q ₃]	44,0 [26,5-54,5]	47,5 [43,5-54,0]	45,0 [39,0-55,0]	45,0 [41,0-46,0]	p=0,09
Результаты КАТ-теста, Ме [Q ₁ -Q ₃]	18,5 [14-33]	16 [13,5-19] p ₁ =0,266	18 [13-19] p ₁ =0,036 p ₂ =1,0	22 [20-22,5] p ₁ =1,0 p ₂ =0,833 p ₃ =1,0	p=0,017
Результаты mMRS-теста, Ме [Q ₁ -Q ₃]	2 [2-4]	2 [1-2] p ₁ =0,01	2 [1-2] p ₁ <0,001 p ₂ =1,0	2 [1,5-2] p ₁ =0,544 p ₂ =1,0 p ₃ =1,0	p<0,001
Высокая частота обострений, n (%)	55 (76,4)	13 (81,3)	82 (78,8)	0 (0)	p=0,966
Группа ХОБЛ, n (%)					p<0,001
А	17 (23,6)	3 (18,8)	22 (21,2)	0 (0)	
В	8 (11,1)	7 (43,8)	32 (30,8)	2 (66,7)	
С	16 (22,2)	6 (37,5)	42 (40,4)	1 (33,3)	
Д	31 (40,8)	0 (0)	8 (7,7)	0 (0)	
Фенотип ХОБЛ, n (%)					p=0,736
Эмфизематозный	17 (23,6)	4 (25,0)	28 (26,9)	0 (0)	
Бронхитический	20 (27,8)	3 (18,8)	35 (33,7)	1 (33,3)	
Смешанный	35 (48,6)	9 (56,3)	41 (39,4)	2 (66,7)	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении 4-х групп, p₁ – с кластером 1, p₂ – с кластером 2, p₃ – с кластером 3

Полимаркерно-ретенционный фенотип

Полимаркерно-ретенционный фенотип представлен преимущественно лицами мужского пола, среднего возраста. ИМ у них характеризовался в 83,3% случаев подъемом сегмента ST и в 91,7% – наличием зубца Q на ЭКГ. Для лиц с данным фенотипом характерно множественное поражение КА, оно отмечалось в 90,3% случаев, и осложненное течение ИМ (в 100% случаев). Для данного фенотипа характерны все локализации, наиболее часто встречается трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ. Хотя доминирующим является типичный клинический вариант ИМ, стоит отметить, что при данном фенотипе встречаются все клинические варианты заболевания. У 91,7% лиц с данным фенотипом отмечалась тахикардия, у 44,4% – нарушения ритма и проводимости.

Пациенты с данным фенотипом имели наиболее длительный стаж ХОБЛ, наибольшее количество выкуриваемых за сутки сигарет и индекс «пачка/лет». Превалировала III степень бронхообструкции, группа D и смешанный фенотип ХОБЛ. У большинства лиц (76,4%) ХОБЛ протекала с частыми обострениями.

Лабораторно выраженность эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, оксидативного стресса и гипоксии при данном фенотипе максимальна. Имелись лабораторные признаки нарушения работы почек, что свидетельствовало не только о гиперпродукции эндотоксинов, но и о нарушении их элиминации.

Некротически-воспалительный фенотип

Некротически-воспалительный фенотип представлен лицами мужского пола (100%), среднего возраста. Элевация сегмента ST при поступлении и наличие осложнений в остром периоде ИМ имелись в половине случаев (по 50%). ИМ с зубцом Q и многососудистое поражение наблюдались несколько чаще – по 62,5% случаев. Доминировало трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ (81,3%). Наиболее часто встречалось типичная клиника заболевания (у 87,6%). Тахикардия и нарушения сердечного ритма встречались менее чем у половины больных (43,8 и 31,3% соответственно).

Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был относительно непродолжительным – от 4-х до 7-и лет с медианой 5 лет, индекс «пачка/лет» был умеренным и составил 17,8 [16,8-18,5], наблюдалась II-III степени бронхообструкции. Преобладали пациенты групп В и С, со смешанным фенотипом ХОБЛ.

Лабораторно у лиц с некротически-воспалительным фенотипом наблюдался умеренно выраженный эндотоксикоз, апоптоз, воспаление, дисбаланс про- и антиоксидантов с повышением маркеров перекисного окисления липидов и белков при низком значении антиоксидантов, что характеризует остроту процесса.

Гипоксически-воспалительный фенотип

Гипоксически-воспалительный фенотип характеризовался средним возрастом больных, преимущественно мужского пола (95,2%). Такие признаки, как элевация сегмента ST при поступлении, наличие зубца Q на ЭКГ, осложненное течение ИМ и многососудистое поражение не были значимыми, так как наблюдались в половине случаев или несколько чаще. По этим признакам данный фенотип был аналогичен некротически-воспалительному фенотипу. Локализация ИМ была различной. Следует отметить, что, наряду с превалированием типичной клинической симптоматики (86,5%), при данном фенотипе чаще, чем при других, встречался астматический вариант ИМ (9,6%). Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был наименее продолжительным, индекс «пачка/лет» умеренным и составил 17,5 [15,5-21,6], наблюдалась II-III степени бронхообструкции. Превалировали пациенты групп В и С, с бронхитическим и смешанным фенотипом ХОБЛ. Лабораторно при данном фенотипе отмечались умеренный эндотоксикоз по уровням МСМ, невыраженный апоптоз и дисбаланс в системе перекисного окисления и антиоксидантной защиты с относительно небольшим повышением маркеров перекисного окисления липидов и белков и умеренным снижением антиоксидантов, что характеризует хронический воспалительный процесс с активацией механизмов антиоксидантной защиты.

Фенотип с отсутствием СЭИ

Для фенотипа с отсутствием СЭИ характерен средний возраст и преобладание лиц мужского пола. В 2/3 случаев наблюдался ИМ без зубца Q и без элевации сегмента ST, а поражение КА было однососудистым. Осложнения острого периода ИМ отсутствовали. Локализация поражения была различной, клиническая симптоматика типичной, тахикардия и нарушения сердечного ритма отсутствовали. Со стороны ХОБЛ отмечалась небольшая продолжительность заболевания – 5 [4,5-6] лет, умеренный стаж курения и индекс «пачка/лет». Преобладала III степень бронхообструкции. Значения $ОФВ_1$ результаты КАТ-теста и mMRS-теста свидетельствовали об удовлетворительном самочувствии и качестве жизни. Обращало на себя внимание течение заболевания – у всех больных ХОБЛ протекала с редкими обострениями. Преобладали пациенты группы В, а также смешанный фенотип ХОБЛ (66,7%).

Лабораторно не наблюдалось признаков эндотоксикоза, воспаления, было сбалансированным соотношение компонентов перекисного окисления и антиоксидантной защиты, отсутствовали признаки гипоксии и нарушения работы почек.

ГЛАВА 6. МЕТОД МУЛЬТИНОМИАЛЬНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО
АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛАСТЕРА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С целью определения принадлежности больного к кластеру СЭИ нами был осуществлен дискриминантный анализ с шаговым отбором предикторов, в качестве которых выступили все количественные параметры, характеризующие МСМ, гематологические индексы интоксикации, апоптоза, показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты, сатурации крови кислородом, воспаления и функции почек. В результате на 3 шаге была получена дискриминантная модель, представляющая 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 молекул 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).

В соответствии с полученными значениями центроидов, константа дискриминации для функции F1, разделяющая пациентов 1-го и 2-го кластеров, составляла 2,71, константа дискриминации, разделяющая пациентов 2-го и 3-го класте-

ров, составляла 0,86, а константа дискриминации, разделяющая пациентов 3-го и 4-го кластеров, составляла -1,37. Таким образом, в случае значения F1 выше 2,71 предполагалась принадлежность к полимаркерно-ретенционному кластеру, в диапазоне от 2,71 до 0,86 – к некротически-воспалительному кластеру, в диапазоне от 0,86 до -1,37 – к гипоксически-воспалительному кластеру, а при значениях меньше -1,37 – предполагалась принадлежность к кластеру с отсутствием СЭИ.

Константа дискриминации для функции F2, разделяющая пациентов 1-го и 2-го кластеров, составляла 1,52, константа дискриминации, разделяющая пациентов 2-го и 3-го кластеров, составляла -0,06, а константа дискриминации, разделяющая пациентов 3-го и 4-го кластеров, составляла -0,4. Таким образом, в случае значения F2 выше 1,52 предполагалась принадлежность к полимаркерно-ретенционному кластеру, в диапазоне от 1,52 до -0,06 – к некротически-воспалительному кластеру, в диапазоне от -0,06 до -0,4 – к гипоксически-воспалительному кластеру, а при значениях меньше -0,4 – предполагалась принадлежность к кластеру с отсутствием СЭИ.

Взаимосвязь функций F1 и F2 с признаком принадлежности пациентов к одному из кластеров по отношению к СЭИ была статистически значимой ($p < 0,001$ во всех случаях). Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая функцией F1, составляла 71,3%, а функцией F2 – 25,5%. Для более точной и наглядной классификации пациентов по предполагаемым кластерам была построена территориальная карта, представленная на рисунке 10.

Алгоритм использования территориальной карты следующий. После расчета значений дискриминантных функций F1 и F2, исходя из значений изученных нами 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).

Для определения прогностической устойчивости модели была проведена перекрестная проверка, по результатам которой ДЧ при прогнозировании принадлежности к 1-му кластеру (полимаркерно-ретенционный) снизилась до 95,8% (69 случаев из 72), ко 2-му кластеру (некротически-воспалительный) – до 78,7% (37 случаев из 47), ДЧ при прогнозировании принадлежности к 3-му кластеру (гипоксически-воспалительный) осталась на прежнем уровне, ДЧ при прогнозировании принадлежности к 4-му кластеру (отсутствие СЭИ) снизилась до 94,8% (128 случаев из 135). Незначительное снижение ДЧ модели при перекрестной проверке позволяет сделать вывод об ее устойчивости, адекватности, обуславливает возможность практического применения на новых выборках исследуемых.

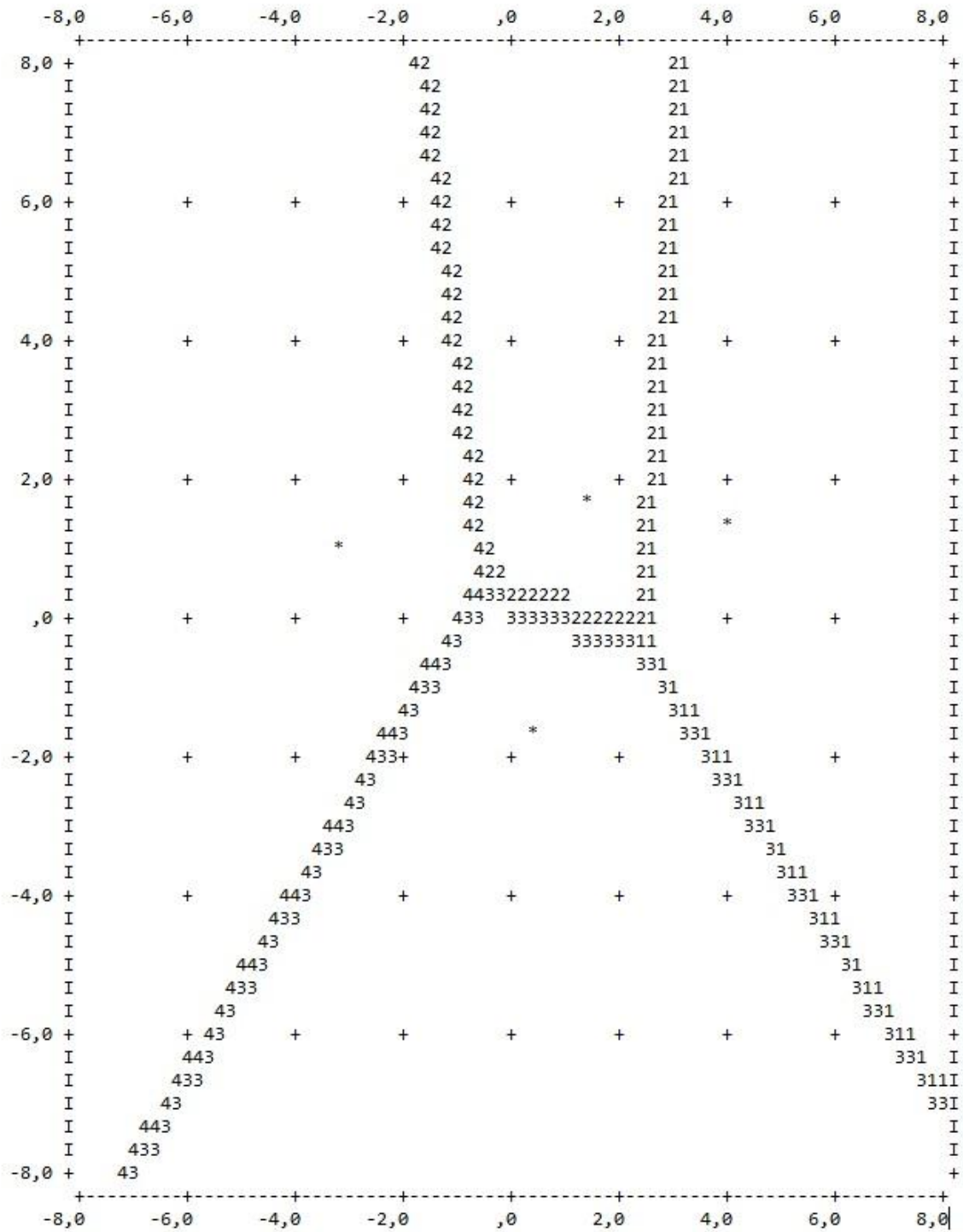


Рисунок 10 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больных с ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ к кластеру СЭИ

ГЛАВА 7. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы определили частоту встречаемости ранее определенных фенотипов среди больных с ИМ+ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ. Полученные данные представлены на рисунке 11.

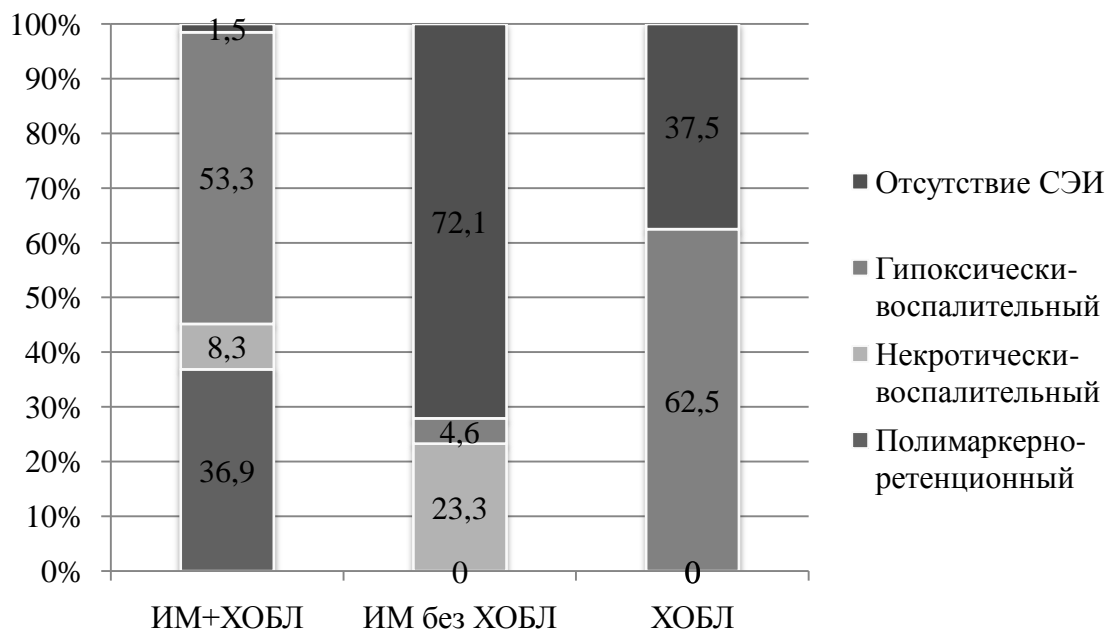


Рисунок 11 – Частота встречаемости различных фенотипов среди больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ

Как видно на рисунке, среди больных ИМ без ХОБЛ преобладал фенотип с отсутствием СЭИ – он встречался у 72,1% больных. Некротически-воспалительный фенотип отмечался у 23,3% больных, гипоксически-воспалительный – у 4,6%. Полимаркерно-ретенционный фенотип у больных ИМ без ХОБЛ не встречался. У большинства больных ХОБЛ имел место гипоксически-воспалительный фенотип – он отмечался у 62,5%. Остальные больные относились к фенотипу с отсутствием СЭИ. В группе больных ИМ+ХОБЛ у 53,3% наблюдался гипоксически-воспалительный фенотип. На втором месте по частоте встречаемости был полимаркерно-ретенционный фенотип, он наблюдался в

36,9%. Некротически-воспалительный фенотип наблюдался у 8,3% больных, фенотип с отсутствием СЭИ – у 1,5%.

Таким образом, среди больных ИМ без ХОБЛ превалировал фенотип с отсутствием СЭИ. На втором месте по частоте встречаемости был некротически-воспалительный фенотип. Среди больных ХОБЛ наиболее часто встречался гипоксически-воспалительный фенотип. У коморбидных 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. Полимаркерно-ретенционный фенотип, который не встречался у пациентов с мононозологиями, имел место у трети больных данной группы.

ГЛАВА 8. ИТОГИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ И ФОРМИРОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ

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 истории болезни, смены жительства пациента или некомплаентности). Соответственно, на 2-м этапе исследования количество наблюдаемых пациентов составило 119 – в группе больных ИМ без ХОБЛ и 176 – в группе больных ИМ+ХОБЛ (рисунок 12).

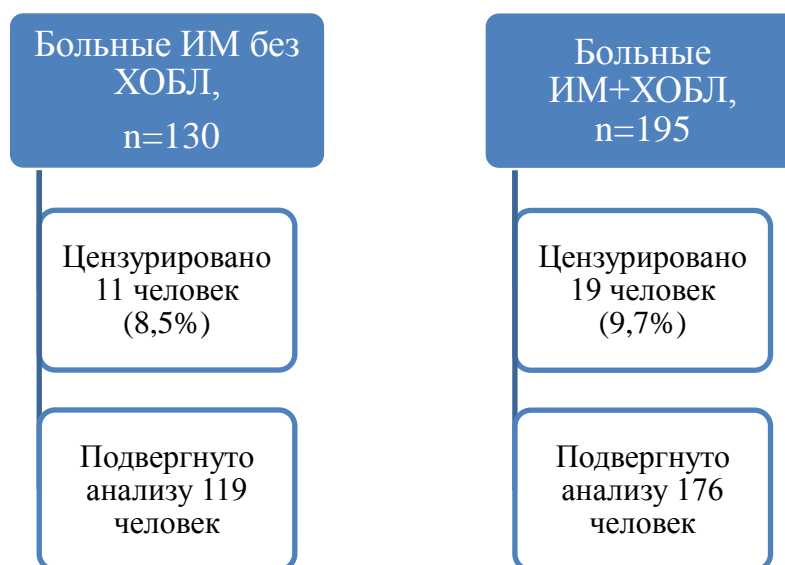


Рисунок 12 – Изменение количества больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в процессе 12-месячного наблюдения

Исходы 12-месячного наблюдения за больными ИМ без ХОБЛ и больными ИМ+ХОБЛ представлены в таблице 89.

Летальность от кардиальных причин по истечении года от момента развития индексного события в группе больных ИМ+ХОБЛ вдвое превосходила таковую в группе больных ИМ без ХОБЛ, развившись у 36 (20,5%) и 13 (10,9%) человек соответственно ($p=0,038$, ОШ 2,1, 95% ДИ 1,06-4,15).

Таблица 89 – 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)	p=0,038	2,1; 1,06-4,15 Краммер 0,126
Повторный ИМ с нелетальным исходом, n (%)	23 (13,1)	7 (5,9)	p=0,051	
Инсульт, n (%)	8 (4,5%)	2 (1,7)	p=0,325	
Летальность от некардиальных причин, n (%)	11 (6,3%)	4 (3,4)	p=0,418	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий с больными ИМ+ХОБЛ

Повторный ИМ также развивался чаще у больных ИМ+ХОБЛ – 23 (13,1%) против 7 (5,9%) соответственно, однако эти различия не продемонстрировали статистической значимости (p=0,051). Инсульт в течение 12-месячного наблюдения имел место у 8 (4,5%) больных ИМ+ХОБЛ и у 2 (1,7%) больных ИМ без ХОБЛ, что было сопоставимо между собой (p=0,325). Не было выявлено различий и в частоте летальных исходов от некардиальных причин – 4 (3,4%) среди больных ИМ без ХОБЛ и 11 (6,3%) – среди больных ИМ+ХОБЛ (p=0,418).

Таким образом, у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ годовая летальность от состояний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, наблюдалась вдвое чаще, чем у больных ИМ без ХОБЛ. Также отмечалась тенденция к более частому развитию повторного ИМ. Частота развития инсульта и летальности от некардиальных причин была сопоставимой.

Нам представлялось интересным проанализировать развитие летальных исходов от кардиальных причин у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ во временном аспекте. Полученные данные представлены в таблице 90.

При анализе времени развития летальных исходов от кардиальных причин в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ не было установлено статистически значимых различий между частотой развития внутригоспитальной летальности (p=0,324), хотя она и преобладала среди лиц с коморбидной патологией.

Таблица 90 – Анализ летальности от кардиальных причин за 12 месяцев наблюдения 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 Краммер 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 (хи-квадрат Пирсона)

В группе больных ИМ без ХОБЛ внутригоспитальная летальность имела место у 9 (7,6%) человек, в группе больных ИМ+ХОБЛ – у 20 (11,4%). При этом в обеих группах более половины случаев госпитальной летальности приходилось на досуточную летальность – она составила 5 (4,2%) случаев в группе больных ИМ без ХОБЛ и 11 (7,3%) – в группе больных ИМ+ХОБЛ (p=0,787). Не выявлено статистически значимых различий и в частоте развития постсуточной летальности – 4 (3,4%) случая у больных ИМ без ХОБЛ, 7 (4,0%) – у больных ИМ+ХОБЛ (p=1,0).

На постстационарном этапе также не было выявлено статистически значимых различий в частоте кардиальной летальности (p=0,061), хотя и имелась отчетливая тенденция к более высоким значениям среди больных ИМ+ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ – 16 (9,1%) и 4 (3,4%) соответственно.

Таким образом, у больных ИМ+ХОБЛ за период 12-месячного наблюдения летальность по причинам, связанным с патологией сердечно-сосудистой системы, статистически значимо превышала аналогичный показатель в группе больных ИМ без ХОБЛ. При этом на отдельных этапах наблюдения частота летальных исходов характеризовалась тенденцией к более высоким показателям в группе коморбидных больных, не достигая статистической значимости.

Мы проанализировали структуру летальности от кардиальных причин в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ (рисунок 13).

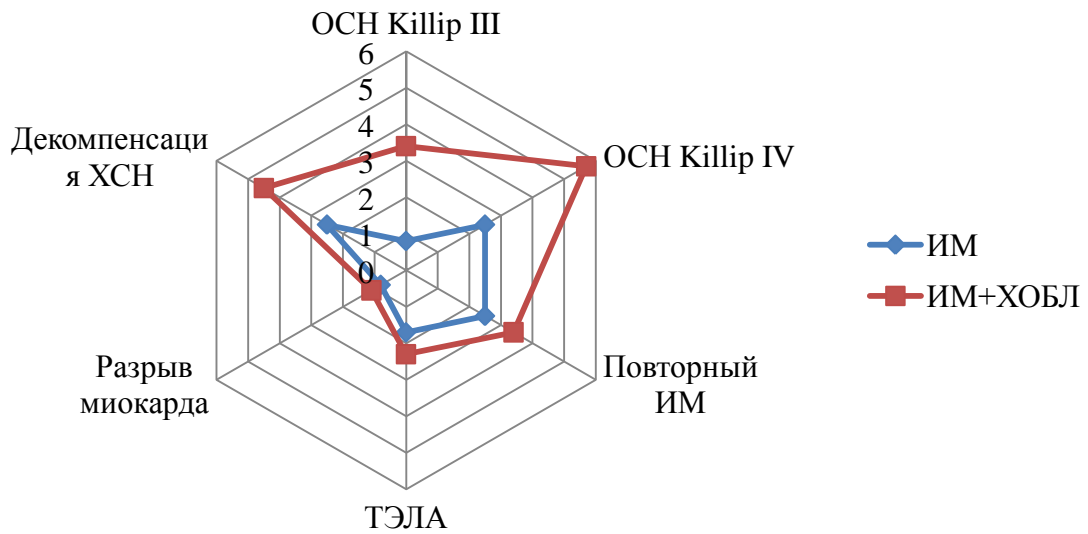


Рисунок 13 – Структура летальности от кардиальных причин у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

В качестве причин летальности, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, отмечались: ОШН, Killip III-IV, разрыв миокарда, ТЭЛА, повторный ИМ и декомпенсация развившейся ХСН. Ни по одной из причин летальных исходов нами не было выявлено статистически значимых отличий, хотя следует отметить отчетливую тенденцию к более частой встречаемости ОШН выраженных стадий (Killip III-IV) и декомпенсации ХСН в качестве причин летальности у больных ИМ+ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ.

Также мы проанализировали структуру летальности от кардиальных причин в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ (рисунок 14).

Среди некардиальных причин летальности в течение 12-месячного наблюдения в обеих группах наблюдались онкопатология, травмы/несчастные случаи, острая хирургическая патология, частота их в сравниваемых группах не имела статистически значимых отличий ($p=0,417$ – для онкопатологии, $p=1,0$ – для травм/несчастных случаев и острой хирургической патологии).

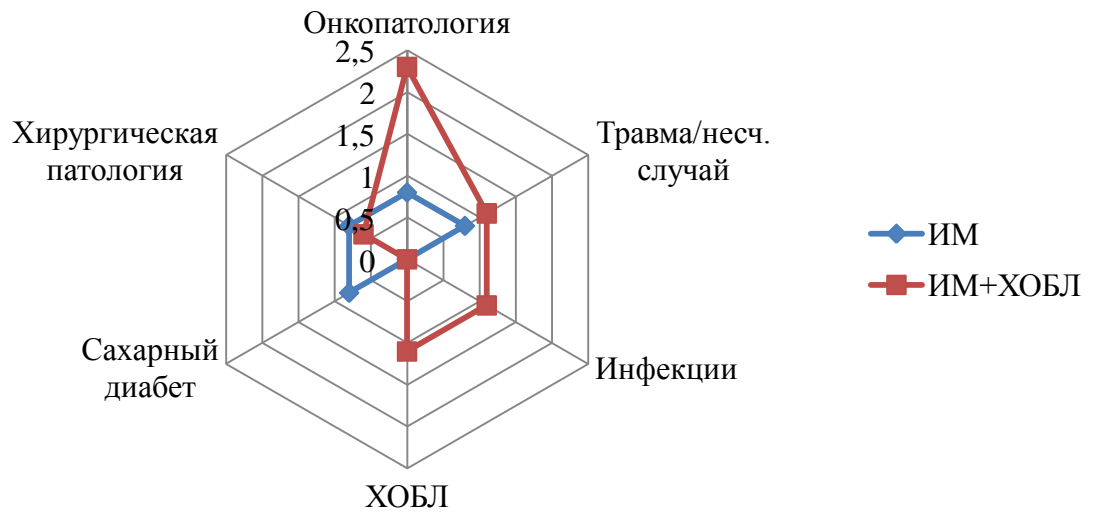


Рисунок 14 – Структура летальности от некардиальных причин у больных с ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ

Смерть от острых инфекционных заболеваний наблюдалась только в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ – по 2 случая, смерть от декомпенсации впервые выявленного сахарного диабета – только среди больных ИМ без ХОБЛ – 1 случай.

Таким образом, нами не было выявлено различий в структуре летальности от некардиальных причин.

В связи с тем, что летальность от кардиальных причин, повторный ИМ и инсульт имеют этиопатогенетическую взаимосвязь, мы объединили их в ККТ. Летальность от некардиальных причин не являлась компонентом ККТ. Частота развития ККТ представлена на рисунке 15.

В группе больных ИМ без ХОБЛ ККТ в течение 12-месячного наблюдения была достигнута у 22 человек (18,5%), а в группе ИМ+ХОБЛ – у 67 человек (38,1%). Частота развития ККТ была статистически значимо более высокой в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$).

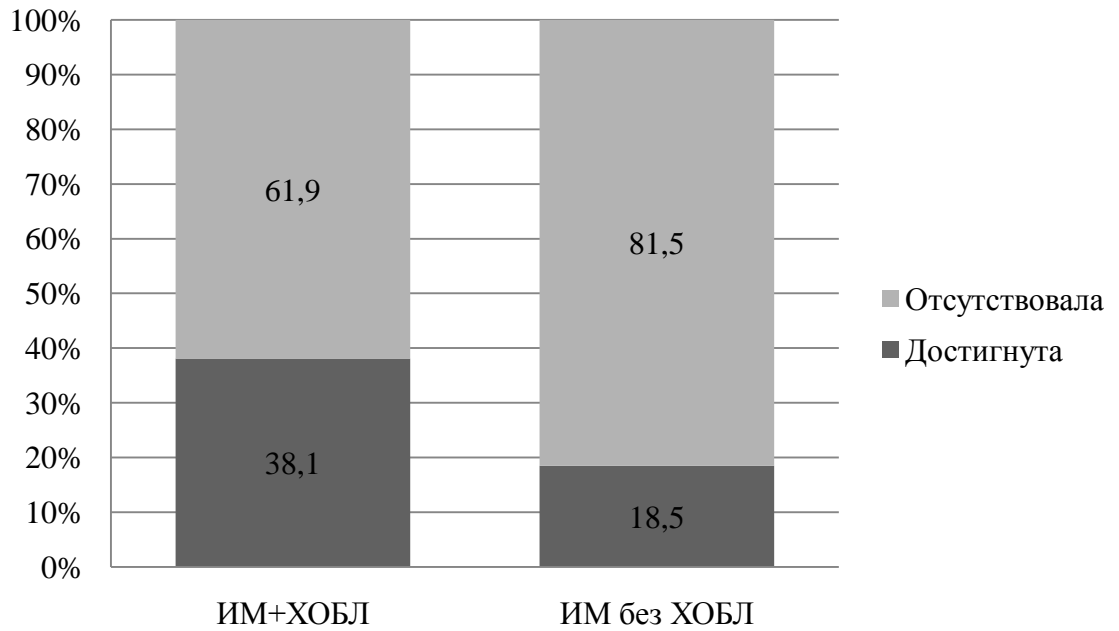


Рисунок 15 – Частота развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Шансы развития ККТ среди больных ИМ+ХОБЛ были выше в 2,7 раза, по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ (95% ДИ: 1,56-4,72). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,206$).

ГЛАВА 9. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ
(ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД, ПОВТОРНЫЙ ИМ, ИНСУЛЬТ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФЕНОТИПАХ БОЛЬНЫХ ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ

Мы проанализировали частоту развития ККТ среди больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при различных фенотипах (рисунок 16).

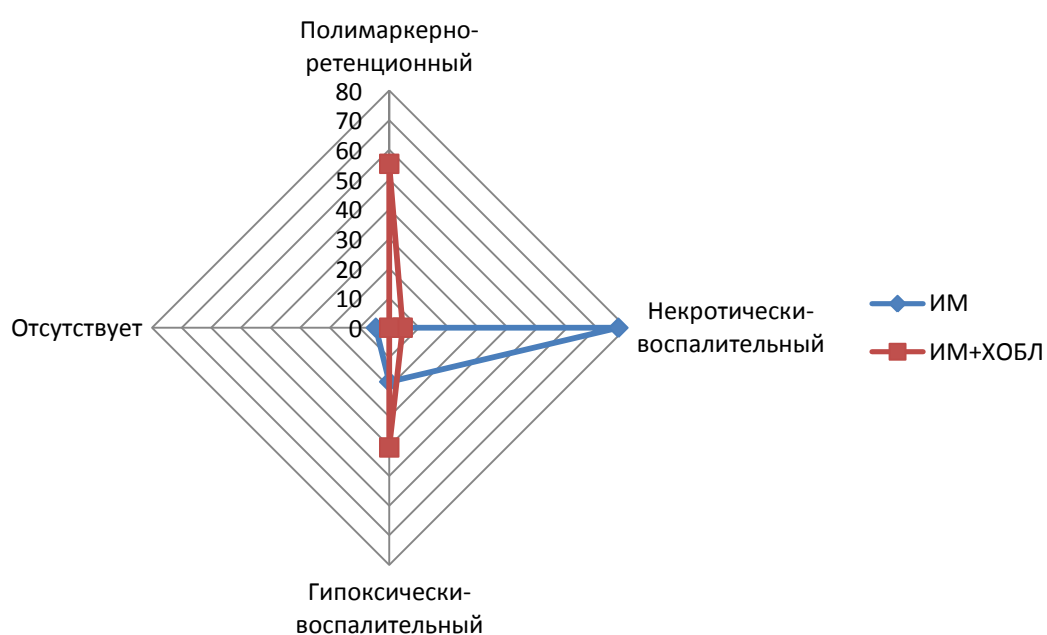


Рисунок 16 – Частота развития ККТ среди больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ при различных фенотипах

Как следует из рисунка 15, наибольшая частота достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ отмечалась при некротически-воспалительном фенотипе – 17 (77,3%) человек. При гипоксически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у 4 больных (18,2%), при отсутствии СЭИ – у 1 (4,5%).

В группе больных ИМ+ХОБЛ доминирующим по частоте развития ККТ оказался полимаркерно-ретенционный фенотип – здесь она развивалась у 37 (55,2%) человек. При некротически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у

3 (4,5%) человек, при гипоксически-воспалительном – у 27 (40,3%), при отсутствии СЭИ ККТ не развивалась.

Нами было построено дерево решений для определения вероятности развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-anamnestических и клинико-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ с помощью метода CHAID. В результате была получена следующая модель (рисунок 17).

В полученном дереве решений наблюдались 4 терминальных узла, характеристики которых представлены в таблице 91.

Таблица 91 – Характеристика терминальных узлов дерева решений

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число больных ИМ+ХОБЛ		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	С развитием ККТ		
6	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), наличие осложнений, степень бронхообструкции III-IV	16	13	81,2	236,5
1	Фенотип 1 (полимаркерно-ретенционный)	72	37	51,4	149,6
5	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), наличие осложнений, степень бронхообструкции II	45	17	37,8	110,0
4	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), отсутствие осложнений	62	0	0	0

Согласно представленным данным, наличие полимаркерно-ретенционного фенотипа увеличивало риск развития ККТ в полтора раза (индекс 149,6%), что отражено в узле 1. Развитие ККТ наблюдалось при данном фенотипе у 51,4% больного. Некротически-воспалительный фенотип, гипоксически-воспалительный фенотип и фенотип с отсутствием СЭИ 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 ос-

ложнений острого периода ИМ при данных фенотипах, даже при невыраженной бронхообструкции (1-2-я степени) ККТ была достигнута у 37,8% 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 ККТ была достигнута у 81,2% больных, вероятность ее развития в 2,4 раза превышала соответствующий показатель в общей выборке (индекс 236,5%), узел 6.

ДЧ полученной модели составила 74,6%, ДС – 70,3%. ДЭ составила $71,8 \pm 3,2\%$.

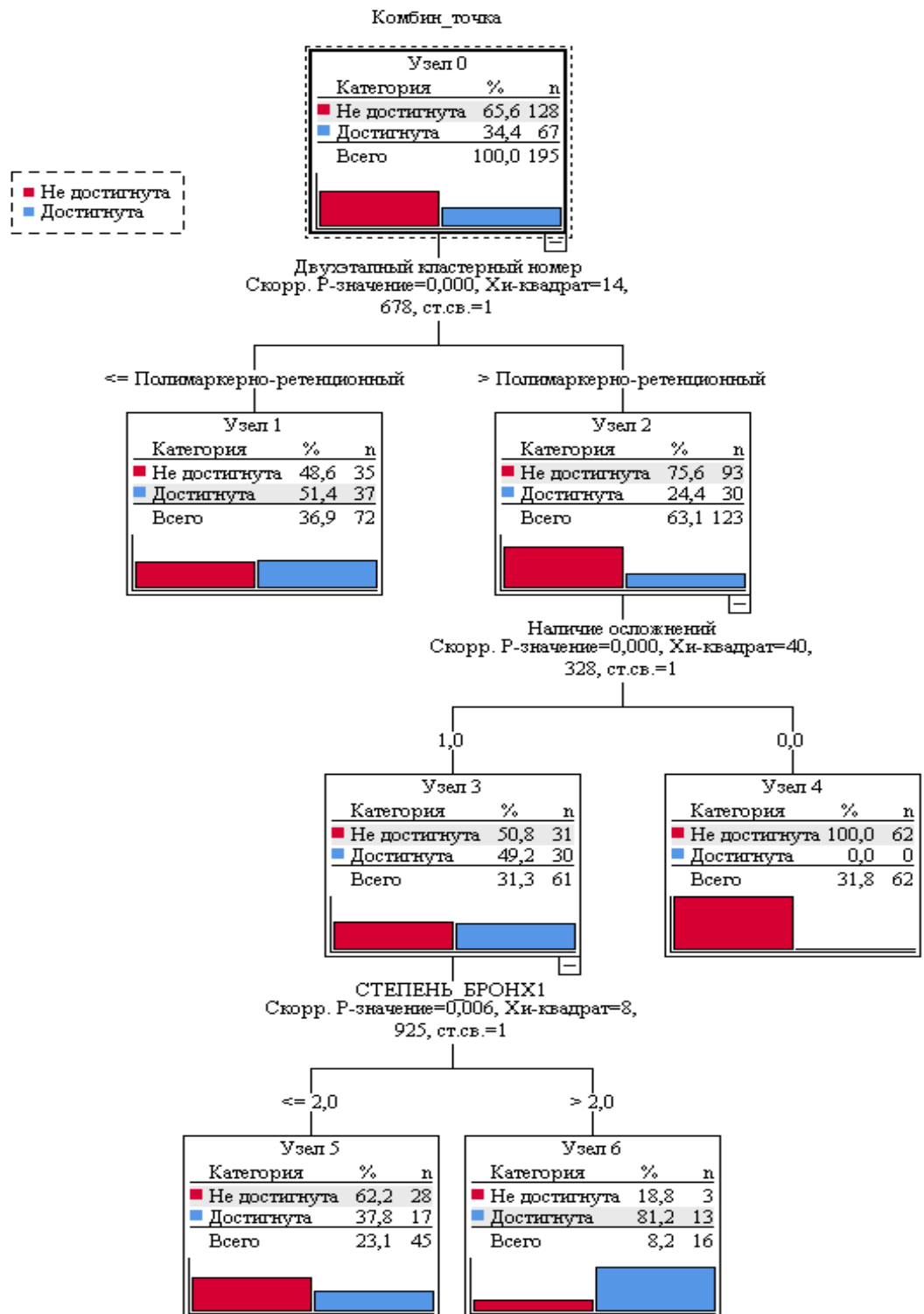


Рисунок 17 – Дерево решений, определяющее вероятность развития ККТ в течение 12-месячного наблюдения у больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от фенотипа больных

ГЛАВА 10. ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ
КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ (ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД,
ПОВТОРНЫЙ ИМ, ИНСУЛЬТ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ БОЛЬНЫХ
ИМ БЕЗ ХОБЛ И ИМ+ХОБЛ ПРИ 12-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Для оценки вероятности наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения от момента развития ИМ была построена таблица 92

Таблица 92 – Вероятность наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

Сроки наблюдения, мес.	ИМ+ХОБЛ		ИМ без ХОБЛ	
	Количество случаев наступления ККТ, абс.	Вероятность развития ККТ, %	Количество случаев наступления ККТ, абс.	Вероятность развития ККТ, %
1	20	10,3	9	7,0
2	6	13,4	4	10,1
3	9	18,2	2	11,7
4	8	22,6	1	12,6
5	4	24,8	1	13,4
6	4	27,1	2	15,0
7	2	28,2	1	15,9
8	4	30,6	0	15,9
9	2	31,8	1	16,8
10	1	32,4	0	16,8
11	2	33,7	0	16,8
12	5	39,8	1	18,6

Согласно полученным данным, вероятность наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ в течение 1-го года после развития ИМ составила 18,6%, а у больных ИМ+ХОБЛ – 39,8%.

Вероятность достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ и у больных ИМ+ХОБЛ представлена с помощью кривой Каплана-Майера (рисунок 18).

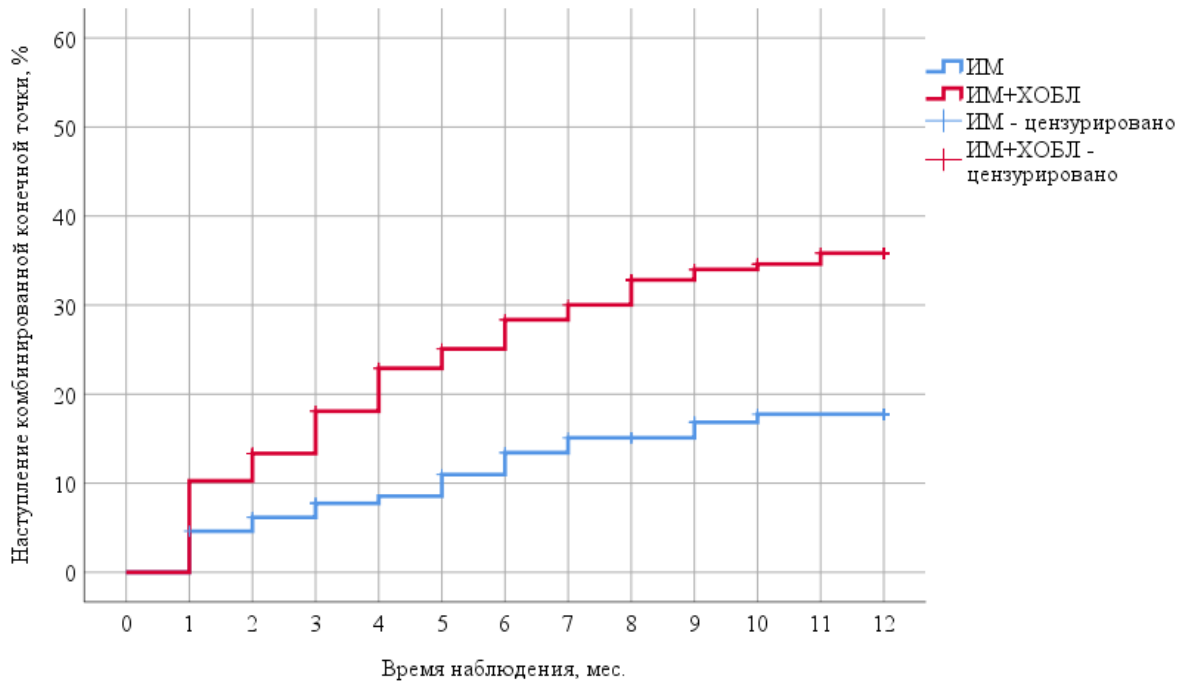


Рисунок 18 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая вероятность достижения ККТ у больных ИМ+ХОБЛ и ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ составил $10,7 \pm 0,28$ мес. (95% ДИ: 10,1-11,2 мес.). Средний срок наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ составил $9,1 \pm 0,3$ мес. (95% ДИ: 8,6-9,7 мес.). Различия были статистически значимы ($p=0,01$). Медиана, характеризующая наступление события у 50% пациентов, ни в одной из групп достигнута не была.

Мы оценили зависимость вероятности наступления ККТ от фенотипа с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса. Данная зависимость была статистически значимой как у больных ИМ без ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$) (рисунки 19 и 20).

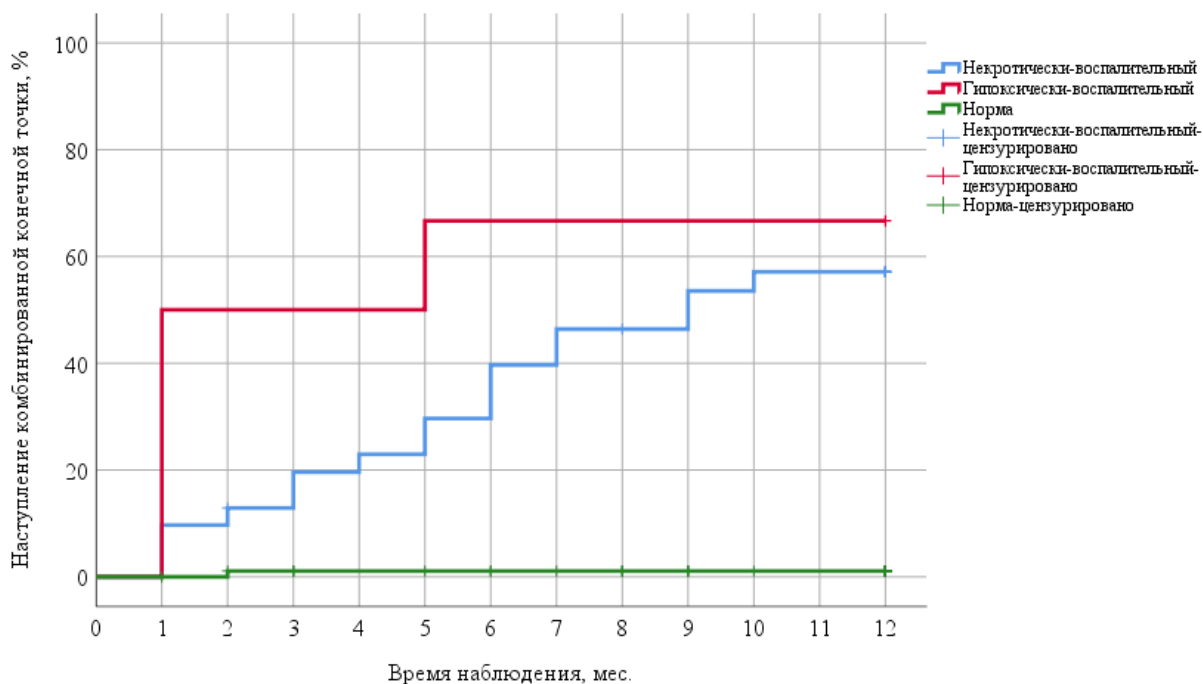


Рисунок 19 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая вероятность достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от фенотипа

Медиана срока достижения ККТ у больных ИМ при некротически-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 – достигнута не была.

Средний срок достижения ККТ у больных ИМ без ХОБЛ при некротически-воспалительном фенотипе составил $8,1 \pm 0,73$ месяцев (95% ДИ 6,6-9,5 мес.), при гипоксически-воспалительном фенотипе – $5,3 \pm 2,0$ месяцев (95% ДИ 1,4-9,3 мес.), а при фенотипе с отсутствием СЭИ – $11,9 \pm 0,11$ месяцев (95% ДИ 10,1-11,2 мес.). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гипоксически-воспалительном фенотипе развития ККТ следует ожидать быстрее, чем при некротически-воспалительном.

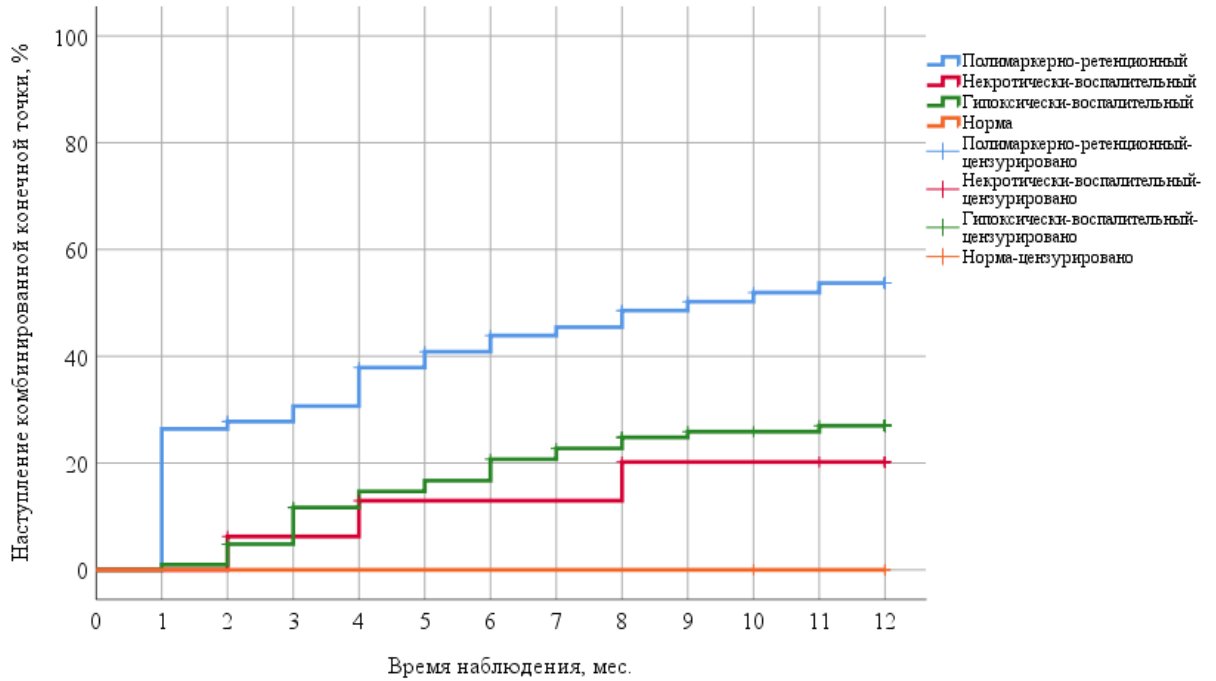


Рисунок 20 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая вероятность достижения ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от фенотипа (n=195)

На рисунке 20 наглядно видно, что вероятность наступления ККТ при полимаркерно-ретенционном фенотипе была максимальной. При фенотипе с отсутствием СЭИ ККТ не наступала.

ГЛАВА 11. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ
КОМБИНИРОВАННОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ У БОЛЬНЫХ ИМ БЕЗ ХОБЛ И
ИМ+ХОБЛ НА ПРОТЯЖЕНИИ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

11.1 Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития
комбинированной конечной точки у больных ИМ без ХОБЛ
на протяжении 12-месячного наблюдения

С помощью метода регрессии Кокса нами была разработана модель для индивидуального прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ в зависимости от таких вероятных предикторов, как фенотип больного, возраст, наличие Q-образующего ИМ, множественного поражения КА, наличия осложнений острого периода ИМ.

В результате поэтапного исключения менее информативных предикторов методом Enter была получена следующая модель:

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

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)

$X_{\text{ОСЛ}}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное)

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).
Значения базового риска наступления ККТ представлены в таблице 93.

Таблица – 93 Значения базового риска наступления ККТ для модели

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без развития ККТ, %
1	0,001
2	0,002
3	0,002
4	0,003
5	0,004
6	0,005
7	0,006
8	0,007
9	0,007
10	0,007
11	0,007
12	0,007

Все факторы, вошедшие в модель, характеризовались прямым влиянием на риск развития ККТ. Характеристики предикторов модели представлены в таблице 94.

Таблица 94 – Характеристики предикторов модели

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*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

В соответствии с приведенной таблицей, наличие некротически-воспалительного фенотипа увеличивает риск наступления ККТ в 5,79 раз по сравнению с больными с отсутствием СЭИ, наличие гипоксически-воспалительного фенотипа увеличивает данный риск 13,33, при наличии осложнений риск увеличивается в 3,14 раза по сравнению с пациентами с отсутствием СЭИ. Из расчета на 1000 пациенто-месяцев частота наступления ККТ составила 55 случаев.

Клинический пример № 1

Больной Ш., 58 лет, (карта стационарного больного № 26754), находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении №2 сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ с 14.01.16 г. по 27.01.16 г. с основным диагнозом: ИБС: Q-образующий инфаркт миокарда нижней стенки ЛЖ. Стенозирующий атеросклероз КА. Реваскуляризация миокарда: ЧТКА с имплантацией стента. Артериальная гипертензия III стадии, 2 степени. Риск 4. ХСН I. ФК I.

Поступил с жалобами на загрудинные боли жгучего характера (по ВАШ 8 баллов), повышение АД до 140/90 мм рт. ст.

Объективные данные. Состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы физиологической окраски. Антропометрические параметры: рост 178 см, вес 83 кг, ИМТ 26,2 кг/м². Пациент в сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Аускультативно: дыхание везикулярное, незначительно ослабленное в нижнебоковых отделах с обеих сторон. ЧДД=18 в 1 минуту. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм сердечной деятельности правильный. Ps=64 в 1 мин, ЧСС=64 в 1 мин, АД_D=АД_S=125/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена. Отеков нет.

Проведено обследование: Общий анализ крови: эритроциты $4,98 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 147 г/л, гематокрит 43,5, тромбоциты 250×10^9 /л, лейкоциты $9,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 62%, моноциты 5%, лимфоциты 21%. СОЭ 14 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 67,7 г/л, альбумин 44,7 г/л, СРБ 6 мг/л, мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, фибриноген 4,15 г/л, общий холестерин 6,26 ммоль/л, триглицериды 1,86 ммоль/л, ЛПВП 1,1 ммоль/л, ЛПНП 4,9 ммоль/л, ЛПОНП 0,4 ммоль/л, билирубин общий 12,9 мкмоль/л, билирубин прямой 4,1 мкмоль/л, АСТ 31 ед/л, АЛТ 32 ед/л, натрий 139,7 мкмоль/л, калий 4,49 мкмоль/л, креатинкиназа 256,3 ед/л, ЛДГ 190 ед/л, ПТИ – 98 %, АЧТВ 38,2 сек, протромбиновое время 14,5 сек. Максимальный уровень тропонина в крови – 2,5 нг/мл. ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС 65 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки Q-образующего ИМ нижней стенки ЛЖ.

Эхо-КС (заключение): Эхо-признаки небольшой дилатации ЛП. Умеренный гипокинез нижнего сегмента. Сократительная функция ЛЖ сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1-му типу. Аортальная регургитация 1-й степени. Митральная регургитация 1-й степени. Легочная регургитация 1-й степени.

КАГ: Тип кровоснабжения – сбалансированный. Ствол ЛКА проходим. ПНА – в проксимальном отделе – окклюзия, дистальное русло не визуализируется. ОА – в дистальном отделе стеноз 60%, дистальное русло сохранено. ВТК 1, 2, 3 – малого калибра, проходимы. ПКА – стеноз до 40% в среднем отделе, дистальное русло сохранено. Выполнена ЧТКА ПНА с имплантацией стента Calipso $3,5 \times 18$ мм.

Проведено лечение: нитраты, гепарин, ацетилсалициловая кислота, прасугрел, метопролол, эналаприл, atorвастатин.

Результаты специальных лабораторных исследований:

1. МСМ: ВСиНММ в плазме крови – 10,89 усл. ед., в эритроцитах – 24,32 усл. ед., в моче – 34,7 усл. ед., ОП в плазме крови – 0,44 г/л, в эритроцитах – 0,51 г/л, в моче – 5,42 г/л, КП – 2,52, %КП – 23,14, ИИпл – 4,79, ИИэр – 12,4, ИЭИ – 17,19, КИ – 0,29, КЭ – 0,99, фаза ЭИ – 1;

2. Рассчитанные индексы клеточной реактивности: ЛИИ – 1,6, ЯИ – 0,1, ЛИ – 0,5, НЛИ – 1,91, ИСЛК – 1,65, ИРО – 17,95;

3. Маркеры апоптоза (рисунок 21): интактные клетки (аннексин V-/7AAD-) – 93,4%, ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-) – 4,6%, поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+) – 0,6%, погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+) – 1,4%;

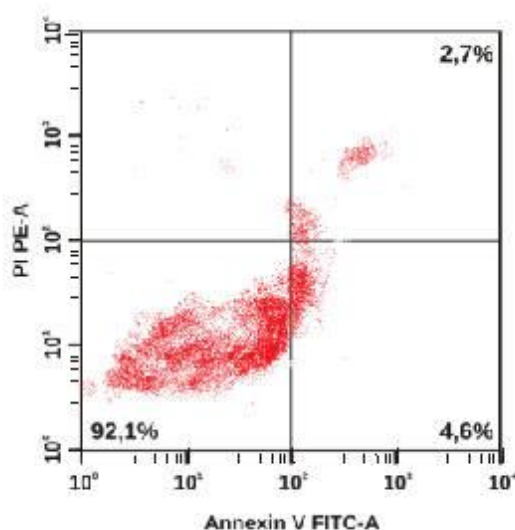


Рисунок 21 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD

4. Маркеры перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты: МДА – 5,42 мкмоль/мл, АОРР – 86,77 мкмоль/л, общая СОД – 0,07 у.е./мл, ОАС – 2,0 ммоль/л;

5. Маркеры воспаления: СРБ – 6,22 мг/л, лактоферрин – 798 нг/мл;

6. Сатурация крови кислородом – 98%.

На основании результатов ряда общих и специальных лабораторных исследований были найдены значения дискриминантных функций F1 и F2 по формулам:

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

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

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times 0,99 - 0,133 \times 4,6 + 0,017 \times 5,42 + 0,011 \times 86,77 + 1,202 \times 0,07 + 1,28 \times 2 - 0,002 \times 6,22 - 0,089 \times 98 + 0,364 \times 1,6 - 0,005 \times 92 = -1,88$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times 0,99 + 0,156 \times 4,6 + 0,054 \times 5,42 + 0,006 \times 86,77 - 0,622 \times 0,07 + 1,631 \times 2 + 0,294 \times 6,22 + 0,079 \times 98 + 0,814 \times 1,6 + 0,007 \times 92 = 1,81$$

Мы нашли точку с координатами $-1,88; 1,81$ на территориальной карте (рисунок 22).

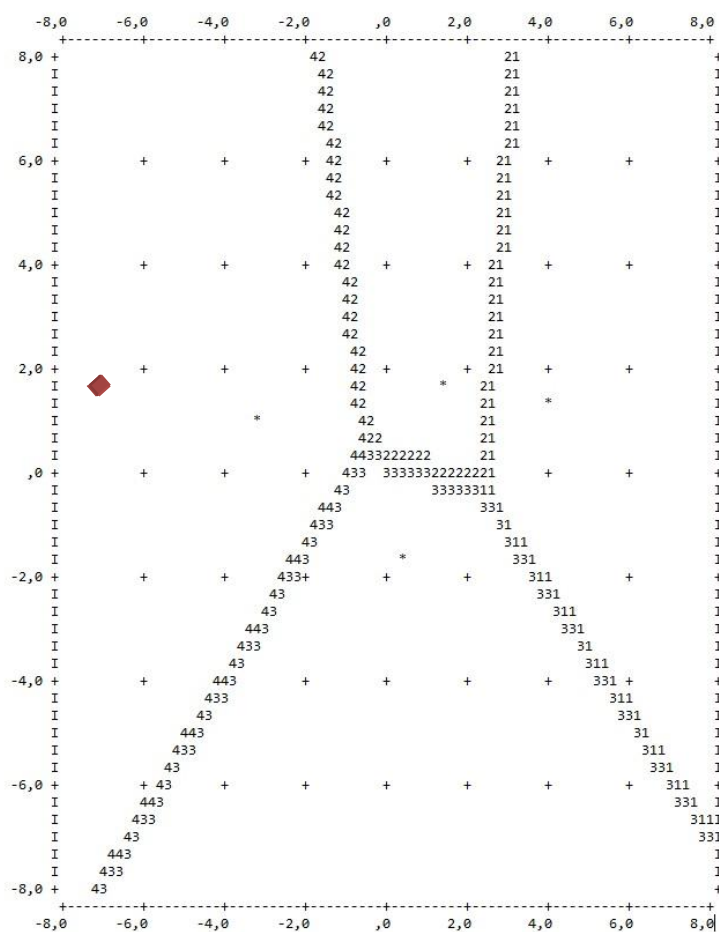


Рисунок 22 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больших групп наблюдения к кластеру по отношению к СЭИ

В соответствии с расположением на территориальной карте, у больного имел место фенотип с отсутствием СЭИ. Осложнения острого периода ИМ у данного больного отсутствовали.

Далее мы рассчитали вероятность развития ККТ при помощи регрессии Кокса. Поскольку отличительной чертой данной модели является учет времени наступления события, определим вероятность наступления ККТ через 6 месяцев после развития ИМ.

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

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)

$X_{\text{Осл}}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное)

Как следует из рисунка 93, базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов через 6 месяцев составил 0,005.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{\text{ФНЕКР}} + 4,9 \times X_{\text{ФГИП}} + 1,143 \times X_{\text{Осл}}) = 0,005 \times \exp(3,928 \times 0 + 4,9 \times 0 + 1,143 \times 0) = 0,005$$

Вероятность развития ККТ у данного пациента с отсутствием СЭИ и неосложненном течении острого ИМ через 6 месяцев составила 0,005, или 0,5%. Прогноз оказался верным, у данного больного ККТ не наступила.

Клинический пример № 2

Больной С., 66 лет, (карта стационарного больного № 2823), находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении №2 сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ с 12.04.17 г. по 27.04.17 г. с основным диагнозом: ИБС: Q-образующий ИМ боковой стенки ЛЖ от 12.04.2017 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Endeavor Sprint 4,0×18 мм от 12.04.2017 г. ОСН по Killip III, ХСН I, ФК II.

Поступил с жалобами на загрудинные боли давяще-жгучего характера слабость, чувство нехватки воздуха. Объективно: состояние тяжелое. Сознание ясное. Перкуторно над легкими – на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивается большое количество влажных разнокалиберных хрипов. ЧДД=22 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. $P_s = ЧСС = 92$ в 1 мин, $A_{D_D} = A_{D_S} = 135/75$ мм рт. ст.

Проведено обследование: Общий анализ крови: эритроциты $4,77 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 154 г/л, ЦП 0,9, тромбоциты 290×10^9 /л, лейкоциты $14,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 58%, моноциты 7%, лимфоциты 34%. СОЭ 14 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 65,9 г/л, альбумин 46,5 г/л, СРБ 8,89 мг/л, мочевины 6,1 ммоль/л, креатинин 89 мкмоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л, фибриноген 3,7 г/л, общий холестерин 6,3 ммоль/л, триглицериды 1,4 ммоль/л, ЛПВП 0,9 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л, ЛПОНП 0,7 ммоль/л, билирубин общий 15,4 мкмоль/л, билирубин прямой 3,8 мкмоль/л, АСТ 30 ед/л, АЛТ 33 ед/л, натрий 141,2 мкмоль/л, калий 4,5 мкмоль/л, креатинкиназа 233,4 ед/л, ЛДГ 184 ед/л, ПТИ – 98 %, АЧТВ 35,6 сек, протромбиновое время 13,2 сек.

Максимальный уровень тропонина в крови – 3,0 нг/мл. ЭКГ: ритм синусовый, нарушен единичной монотопной правопредсердной экстрасистолией. ЧСС=98 уд. в мин. Острая стадия крупноочагового ИМ боковой стенки ЛЖ.

R-графия органов грудной клетки: легкие без очаговых и инфильтративных теней.

Эхо-КС (заключение): Сократительная способность ЛЖ снижена. Кальциноз аортального клапана. Регургитация на трикуспидальном и пульмональном клапанах, незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки ЛЖ. Умеренная гипертрофия МЖП. Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

КАГ: Тип кровоснабжения – сбалансированный. Ствол ЛКА проходим. ПНА – кальциноз, в проксимальном отделе – окклюзия. ДВ – проходима, дистальное русло сохранено. ОА – проходима, дистальное русло сохранено. ПКА – стеноз в проксимальном отделе 40%, стеноз в среднем отделе 30%, дистальное русло сохранено. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Endeavor Sprint 4,0×18 мм от 12.04.2017 г.

Проведено лечение: гепарин, клопидогрель, прасугрел, лазикс, фуросемид, ацетилсалициловая кислота, метопролол, периндоприл, atorвастатин.

Результаты специальных лабораторных исследований:

1. *МСМ: ВСиНММ в плазме крови – 15,66 усл. ед., в эритроцитах – 25,91 усл. ед., в моче – 29,6 усл. ед., ОП в плазме крови – 0,57 г/л, в эритроцитах – 0,82 г/л, в моче – 5,23 г/л, КП – 2,92, %КП – 18,65, ИИпл – 8,93, ИИэр – 21,25, ИЭИ – 30,17, КИ – 0,16, КЭ – 0,71, фаза ЭИ – 2;*

2. *Рассчитанные индексы клеточной реактивности: ЛИИ – 3,2, ЯИ – 0,1, ЛИ – 0,2, НЛИ – 4,03, ИСЛК – 3,18, ИРО – 7,33;*

3. *Маркеры апоптоза (рисунок 23): интактные клетки (аннексин V-/7AAD-) – 92,5%, ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-) – 7,3%, поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+) – 0,2%, погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+) – 0%;*

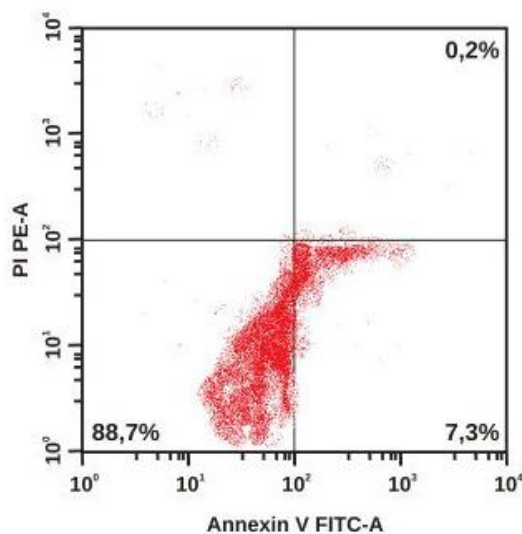


Рисунок 23 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD

4. Маркеры перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты: МДА – 5,77 мкмоль/мл, АОРР – 294,92 мкмоль/л, общая СОД – 0,023 у.е./мл, ОАС – 0,78 ммоль/л;

5. Маркеры воспаления: СРБ – 8,89 мг/л, лактоферрин – 770 нг/мл;

6. Сатурация крови кислородом – 97%.

На основании результатов ряда общих и специальных лабораторных исследований были найдены значения дискриминантных функций $F1$ и $F2$ по формулам:

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

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

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times 0,71 - 0,133 \times 7,3 + 0,017 \times 5,77 + 0,011 \times 294,92 + 1,202 \times 0,023 + 1,28 \times 0,78 - 0,002 \times 8,89 - 0,089 \times 97 + 0,364 \times 3,2 - 0,005 \times 89 = 0,351$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times 0,71 + 0,156 \times 7,3 + 0,054 \times 5,77 + 0,006 \times 294,92 - 0,622 \times 0,023 + 1,631 \times 0,78 + 0,294 \times 8,89 + 0,079 \times 97 + 0,814 \times 3,2 + 0,007 \times 89 = 2,297$$

Точка с координатами 0,4; 2,3 на территориальной карте соответствует фенотипу 2 – некротически-воспалительному (рисунок 24).

В соответствии с расположением на территориальной карте, у больного имел место некротически-воспалительный тип СЭИ. Также наблюдались осложнения острого периода ИМ в виде отека легких.

Далее мы рассчитали вероятность развития ККТ при помощи регрессии Кокса. Поскольку отличительной чертой данной модели является учет времени наступления события, определим вероятность наступления ККТ через 5 месяцев после развития ИМ.

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

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

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

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

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

$X_{ОСЛ}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное)

Как следует из таблицы 93, базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов через 5 месяцев составил 0,004.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{ФНЕКР} + 4,9 \times X_{ФГИП} + 1,143 \times X_{ОСЛ}) = 0,004 \times \exp(3,928 \times 1 + 4,9 \times 0 + 1,143 \times 1) = 0,637$$

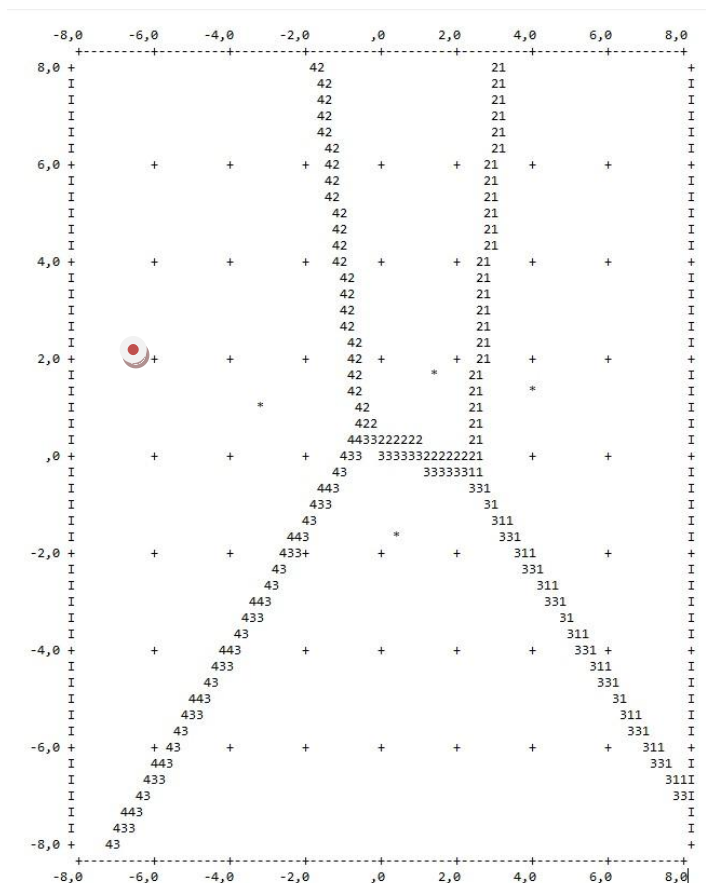


Рисунок 24 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больных групп наблюдения к кластеру по отношению к СЭИ

Вероятность развития ККТ у данного пациента с некротически-воспалительным типом СЭИ и наличии осложнений острого ИМ через 5 месяцев составила 0,637, или 63,7%. Через 5 месяцев у больного развился повторный ИМ, по поводу которого больной был госпитализирован повторно. Прогноз оказался верным.

Клинический пример №3

Больная С., 53 года, (карта стационарного больного № 330573), находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении №2 сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ с 02.02.20 г. по 14.02.20 г. с основным диагнозом: ИБС: Q-образующий ИМ нижней стенки ЛЖ от 09.02.2020 г. Реваскуляризация миокарда: ЧТКА ПКА с имплантацией стентов CRE8 2,75×20 мм, Promus Elite 3×16 мм от 09.02.2020 г. Пароксизм ФП от 02.02.2020, ОСН по Killip II, ХСН II, ФК II.

Поступила с жалобами на слабость, тошноту, одышку.

Объективные данные. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, эмоционально лабильно. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, в нижних отделах легких с обеих сторон – небольшое количество влажных мелкопузырчатых хрипов. ЧДД=18 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, аритмичны. Ps= 94 в 1 мин., ЧСС=87 в 1 мин., АД_Д=АД_С=125/80 мм рт. ст.

Проведено обследование: Общий анализ крови: эритроциты $4,51 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 150 г/л, гематокрит 44,3, тромбоциты 305×10^9 /л, лейкоциты $5,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 64%, моноциты 5%, лимфоциты 30%. СОЭ 8 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 70,6 г/л, альбумин 43,1 г/л, СРБ 7,38 мг/л, мочевины 7,8 ммоль/л, креатинин 54 мкмоль/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, фибриноген 3,5 г/л, общий холестерин 6,6 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, ЛПНП 3,9 ммоль/л, ЛПОНП 1,1 ммоль/л, билирубин общий 6,1 мкмоль/л, билирубин прямой 1,8 мкмоль/л, АСТ 27 ед/л, АЛТ 19 ед/л, натрий 131,7 мкмоль/л, калий 3,86 мкмоль/л, креатинкиназа 187,2 ед/л, ЛДГ 168 ед/л, ПТИ – 98 %, АЧТВ 33,2 сек, протромбиновое время 13,9 сек. Максимальный уровень тропонина в крови – 4,0 нг/мл. ЭКГ: ритм неправильный, ФП. ЧСС=98 уд. в мин. Острая стадия крупноочагового ИМ нижней стенки ЛЖ.

Эхо-КС (заключение): Камеры сердца не расширены. Зона гипокинеза нижнего сегмента. Сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Митральная регургитация 0-1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 ст. СДЛА 36 мм рт. ст.

КАГ: Тип кровоснабжения – правый. Ствол ЛКА проходима. ПНА – кальциноз, в проксимальном отделе стеноз 40% рассыпного типа в среднем отделе, дистальное русло сохранено. ДВ – проходима, дистальное русло сохранено. ОА – проходима, дистальное русло сохранено. ПКА – стеноз в проксимальном отделе 90%. ЗБВ проходима, дистальное русло сохранено. ЗМЖВ – крупного калибра острая окклюзия – от устья дистальнее русло не контрастируется.

Операция: ЧТКА ПКА и ЗМЖВ с имплантацией стентов Endeavor Sprint $4,0 \times 18$ мм от 02.02.2020 г.

Результаты специальных лабораторных исследований:

1. МСМ: ВСиНММ в плазме крови – 17,44 усл. ед., в эритроцитах – 26,44 усл. ед., в моче – 34,26 усл. ед., ОП в плазме крови – 0,56 г/л, в эритроцитах – 0,69 г/л, в моче – 5,11 г/л, КП – 2,53, %КП – 14,51, ИИ плазмы крови – 9,77, ИИ эритроцитов – 18,24, ИЭИ – 28,01, КИ – 0,16, КЭ – 0,78, фаза ЭИ – 2;

2. Рассчитанные индексы клеточной реактивности: ЛИИ – 2,1, ЯИ – 0,1, ЛИ – 0,4, НЛИ – 2,59, ИСЛК – 2,33, ИРО – 11,67;

3. Маркеры апоптоза (рисунок 25): интактные клетки (аннексин V-/7AAD-) – 93,8%, ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-) – 5,1%, поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+) – 0,9%, погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+) – 1,1%;

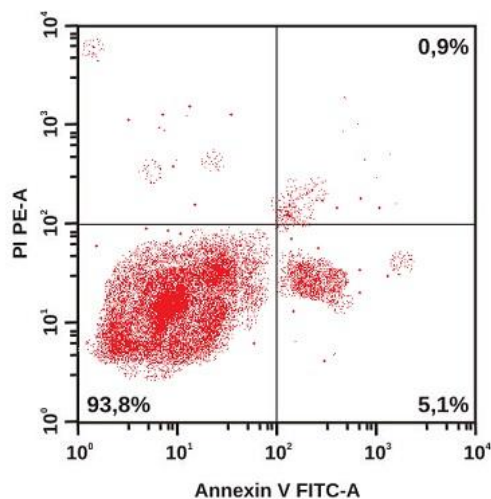


Рисунок 25 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD

4. Маркеры перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты: МДА – 7,12 мкмоль/мл, АОРР – 305,01 мкмоль/л, общая СОД – 0,038 у.е./мл, ОАС – 0,73 ммоль/л;

5. Маркеры воспаления: СРБ – 7,38 мг/л, лактоферрин – 2437 нг/мл;

6. Сатурация крови кислородом – 96%.

На основании результатов ряда лабораторных исследований были найдены значения дискриминантных функций $F1$ и $F2$ по формулам:

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

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

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times 0,78 - 0,133 \times 5,1 + 0,017 \times 7,12 + 0,011 \times 305,01 + 1,202 \times 0,038 + 1,28 \times 0,73 - 0,002 \times 7,38 - 0,089 \times 96 + 0,364 \times 2,1 - 0,005 \times 54 = 0,29$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times 0,78 + 0,156 \times 5,1 + 0,054 \times 7,12 + 0,006 \times 305,01 - 0,622 \times 0,038 + 1,631 \times 0,73 + 0,294 \times 7,38 + 0,079 \times 96 + 0,814 \times 2,1 + 0,007 \times 54 = 0,638$$

Точка с координатами 0,3; 0,6 на территориальной карте соответствует гипоксически-воспалительному фенотипу (рисунок 26):

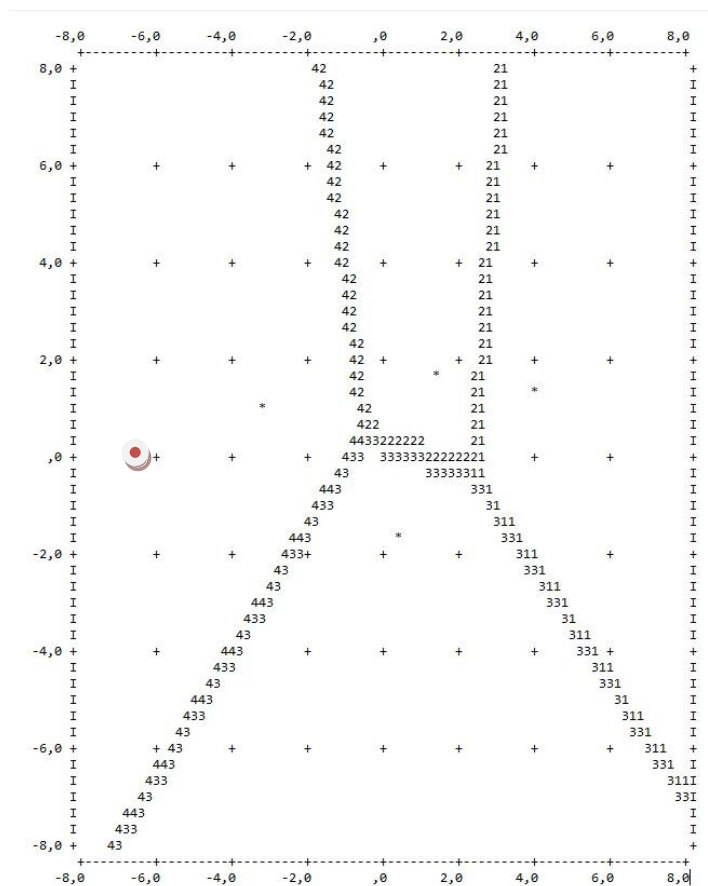


Рисунок 26 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больных групп наблюдения к кластеру по отношению к СЭИ

В соответствии с расположением на территориальной карте, у больной был определен гипоксически-воспалительный фенотип СЭИ. Имелись осложнения в виде пароксизмальной ФП и ОСН Killip II. Далее мы рассчитали вероятность развития ККТ при помощи регрессии Кокса. Поскольку отличительной чертой данной модели является учет времени наступления события, определим вероятность наступления ККТ через 2 месяца после развития ИМ.

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

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)

$X_{\text{ОСЛ}}$ – наличие осложнений (1 – осложненное, 0 – неосложненное)

Как следует из таблицы 93, базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов через 2 месяца составил 0,002.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(3,928 \times X_{\text{ФНЕКР}} + 4,9 \times X_{\text{ФГИП}} + 1,143 \times X_{\text{ОСЛ}}) = 0,002 \times \exp(3,928 \times 0 + 4,9 \times 1 + 1,143 \times 1) = 0,842$$

Вероятность развития ККТ у данного пациента с гипоксически-воспалительным типом СЭИ и наличием осложнений острого ИМ через 2 месяца составила 0,842, или 84,2%. Через 2,5 месяца у больной развился инсульт с летальным исходом. Прогноз оказался верным.

Глава 11.2. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования развития комбинированной конечной точки у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения

С помощью метода регрессии Кокса нами была разработана модель для индивидуального прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-и месяцев от развития индексного события в зависимости от таких факторов, как фенотип больного, возраст, наличие Q-образующего ИМ, множественное поражение КА, наличие осложнений острого периода ИМ, выраженность бронхообструкции, фенотип ХОБЛ.

В результате поэтапного исключения менее информативных предикторов обратным пошаговым методом (Вальд) на шаге 3 была получена следующая модель:

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

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)

$X_{\text{ФОТСУТ}}$ – фенотип с отсутствием СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие)

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Значения базового риска наступления ККТ представлены в таблице 95.

Таблица 95 – Значения базового риска наступления ККТ для модели

Период наблюдения, мес.	Выживаемость без развития ККТ, %
1	0,076
2	0,103
3	0,147
4	0,196
5	0,219
6	0,257
7	0,277
8	0,312
9	0,328
10	0,336
11	0,354
12	0,354

Характеристики предикторов модели представлены в таблице 96.

Таблица 96 – Характеристики предикторов модели

Предиктор		HR; 95% ДИ	p
Степень бронхообструкции	3	3,42; 1,99-5,87	<0,001*
	4	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

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

В соответствии с приведенной таблицей, в сравнении с больными со II степенью бронхообструкции наличие III степени бронхообструкции увеличивает вероятность наступления ККТ в 3,42 раза, а наличие IV степени бронхообструкции – в 6,65 раз.

В сравнении с полимаркерно-ретенционным фенотипом наличие некротически-воспалительного фенотипа уменьшает вероятность наступления ККТ в 4 раза (1 : 0,248), а гипоксически-воспалительного – в 1,8 раз (1 : 0,567).

Из расчета на 1000 пациенто-месяцев частота наступления ККТ составила 39,2 случая.

Клинический пример №4

Пациент С., 60 лет (№ медицинской карты стационарного больного 453741), находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ с 17.09.2018 по 28.09.2018 гг. с диагнозом: острый Q-образующий ИМ передне-боковой области от 17.09.2018 г. Системный тромбоз от 17.09.2018 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Sinus 30×18 мм от 17.09.2018 г. ОСН по Killip III. ХСН I. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Соп: ХОБЛ: эмфизематозный фенотип, тяжелые нарушения бронхиальной проходимости (Gold=3), выраженные клинические симптомы (mMRS=4, CAT=32), частые обострения (2 раза в год), фаза обострения. Пневмофиброз, вторичные бронхоэктазы верхних долей обеих легких. ДН 2.

При поступлении предъявлял жалобы давящие загрудинные боли с иррадиацией в левую руку и левую половину грудной клетки, слабость, чувство страха смерти, затрудненное дыхание. Из анамнеза: в течение последних 2-3-х месяцев отмечает появление кратковременных загрудинных болей при значительной физической нагрузке, купирующихся самостоятельно. За медицинской помощью по этому поводу не обращался. Ухудшение самочувствия – с утра 17.09.2018, когда возник ангинозный приступ, в связи с чем вызвал БСМП.

В течение 13 лет состоит на диспансерном учете по поводу ХОБЛ, основной клинический симптом – одышка. Частота госпитализаций – 1-2 раза в год. Анамнез курильщика – 47 лет. Индекс курения 35 пачка/лет. При осмотре: состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Антропометрические параметры: рост 179 см, вес 84 кг, ИМТ 26,2 кг/м². Грудная клетка эмфизематозна. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – коробочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, от углов лопаток – большое количество влажных разнокалиберных хрипов, ЧДД 20 в мин. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм нарушен единичной экстрасистолой, ЧСС 92 в мин., АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования: Общий анализ крови: эритроциты $4,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 146 г/л, гематокрит 43,5, тромбоциты $380 \times 10^9/л$, лейкоциты $14,3 \times 10^9/л$, эозинофилы 4%, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные нейтрофилы 65%, моноциты 11%, лимфоциты 16%. СОЭ 15 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 74,3 г/л, альбумин 45,5 г/л, СРБ 10,24 мг/л, мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 104 мкмоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, фибриноген 4,22 г/л, общий холестерин 6,3 ммоль/л, триглицериды 2,5 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, ЛПНП 4,9 ммоль/л, ЛПОНП 0,3 ммоль/л, билирубин общий 15,7 мкмоль/л, билирубин прямой 5,4

мкмоль/л, АСТ 38 ед/л, АЛТ 30 ед/л, натрий 141,3 мкмоль/л, калий 3,9 мкмоль/л, креатинкиназа 250,1 ед/л, ЛДГ 176 ед/л, ПТИ – 98 %, АЧТВ 35,2 сек, протромбиновое время 15,1 сек. Максимальный уровень тропонина в крови – 5,7 нг/мл.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС=88 уд. в мин. острый Q-образующий ИМ передне-боковой области ЛЖ.

Общий анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция – вязкая, цвет – беловато-серый, лейкоциты 8-6-9 в п/зр., эпителиальные клетки 6-6-4- в п/зр.

КТ органов грудной клетки (данные из амбулаторной карты, заключение): Очаговых, инфильтративных уплотнений и объемных образований в обоих легких не выявлено. КТ-признаки тяжистого пневмофиброза, вторичных тракционных бронхоэктазов верхних долей обоих легких. Хронический бронхит. Эмфизема легких.

Результаты спирометрии (данные из амбулаторной карты): ОФВ₁ 34%, ФЖЕЛ 20%, индекс Тиффно 70%, МОС₂₅ 42%, МОС₅₀ 44%, МОС₇₅ 35%.

Результаты теста mMRC – 4 балла, САТ-теста – 32 балла.

Данные Эхо-КС (заключение): Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Кальциноз аортального клапана. Регургитация на пульмональном клапане, незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки левого желудочка. Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

КАГ: Тип кровоснабжения – правый. Ствол ЛКА проходим. ПНА – протяженный стеноз в проксимальном и среднем отделе 80%, стеноз в дистальном отделе 30%, дистальное русло сохранено. ОА – субтотальный стеноз в среднем отделе, дистальное русло сохранено. ВТК I – крупного калибра, проходима, дистальное русло сохранено. ПКА – стеноз 60-70% в среднем отделе, дистально русло сохранено.

Стентирование не выполнено из-за распространенности поражения КА, больному рекомендована консультация в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии на предмет реваскуляризации миокарда. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: признаки стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Результаты специальных лабораторных исследований:

1. МСМ: ВСиНММ в плазме крови – 33,93 усл. ед., в эритроцитах – 38,14 усл. ед., в моче – 23,13 усл. ед., ОП в плазме крови – 1,48 г/л, в эритроцитах – 1,48 г/л, в моче – 2,99 г/л, КП – 5,22, %КП – 15,38, ИИ плазмы крови – 50,22, ИИ эритроцитов – 56,45, ИЭИ – 106,66, КИ – 0,04, КЭ – 0,32, фаза ЭИ – 4;

2. Рассчитанные индексы клеточной реактивности: ЛИИ – 2,23, ЯИ – 0,23, ЛИ – 0,23, НЛИ – 4,0, ИСЛК – 3,7, ИРО – 26,19;

3. Маркеры апоптоза (рисунок 27): интактные клетки (аннексин V-/7AAD-) – 91,6%, ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-) – 7,1%, поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+) – 1,0%, погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+) – 0,3%;

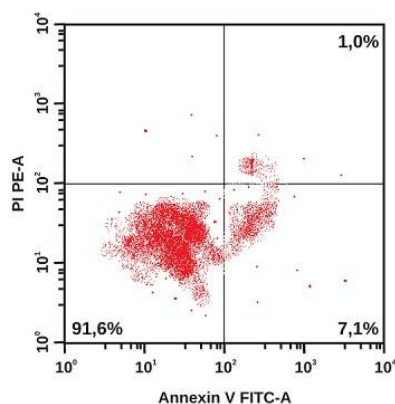


Рисунок 27 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD

4. Маркеры перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты: МДА – 10,05 мкмоль/мл, АОРР – 377,8 мкмоль/л, общая СОД – 0,015 у.е./мл, ОАС – 0,18 ммоль/л;

5. Маркеры воспаления: СРБ – 14,47 мг/л, лактоферрин – 1472 нг/мл;

6. Сатурация крови кислородом – 90%.

На основании результатов ряда общих и специальных лабораторных исследований были найдены значения дискриминантных функций F1 и F2 по формулам:

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

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

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times 0,32 - 0,133 \times 7,1 + 0,017 \times 10,05 + 0,011 \times 377,8 + 1,202 \times 0,015 + 1,28 \times 0,18 - 0,002 \times 14,47 - 0,089 \times 90 + 0,364 \times 2,23 - 0,005 \times 97 = 2,436$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times 0,32 + 0,156 \times 7,1 + 0,054 \times 10,05 + 0,006 \times 377,83 - 0,622 \times 0,015 + 1,631 \times 0,18 + 0,294 \times 14,47 + 0,079 \times 90 + 0,814 \times 2,23 + 0,007 \times 97 = 0,667$$

Мы нашли точку с координатами 2,4; 0,7 на территориальной карте (рисунок 28).

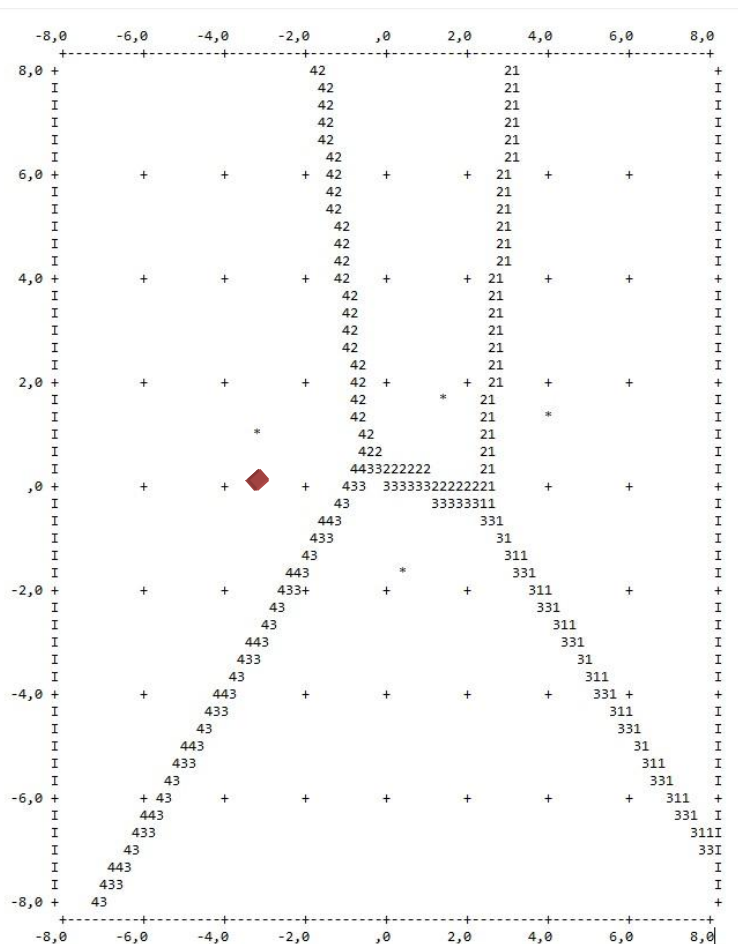


Рисунок 28 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больших групп наблюдения к кластеру по отношению к СЭИ

В соответствии с расположением на территориальной карте, у больного имел место полимаркерно-ретенционный фенотип СЭИ. Степень бронхобструкции – IV.

Далее мы рассчитали вероятность развития ККТ при помощи регрессии Кокса. Поскольку отличительной чертой данной модели является учет времени наступления события, определим вероятность наступления ККТ через 6 месяцев после развития ИМ.

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

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

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

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

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

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

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

$X_{ФОТСУТ}$ – фенотип с отсутствием СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие)

Как следует из таблицы 95, базовый риск наступления ККТ при нулевом значении пре-дикторов через 2 месяца после развития ИМ составил 0,103.

$$h_i(t) = 0,103 \times \exp(1,23 \times 0 + 1,895 \times 1 - 1,392 \times 0 - 0,552 \times 0 - 11,998 \times 0) = 0,685$$

Вероятность развития ККТ у данного пациента с полимаркерно-ретенционным типом СЭИ и наличии осложнений острого ИМ через 2 месяца составила 0,685, или 68,5%. По семейным обстоятельствам больной отказался от операции аорто-коронарного шунтирования. Через 2 месяца у больного развился повторный ИМ с летальным исходом. Прогноз оказался верным.

Клинический пример №5

Пациент Ю., 50 лет (№ медицинской карты стационарного больного 239314), находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 13.05.2019 по 23.05.2019 г. с диагнозом: острый Q-образующий ИМ нижней стенки ЛЖ от 13.05.2019 г. Реваскуляризация миокарда: ЧТКА ПКА с имплантацией стентов Promis Elite 3,50×20 мм, 3,50×20 мм от 13.05.2019 г. ОСН по Killip II. ХСН I. Преходящая а-в блокада II степени типа Мобитц I. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Соп: ХОБЛ: смешанный фенотип, тяжелые нарушения бронхиальной проходимости (Gold=3), выраженные клинические симптомы (mMRS=2, CAT=14), редкие обострения (1 раз в 2 года), фаза ремиссии. Пневмофиброз S5 правого легкого. Легочная гипертензия 2 ст. ДН 2.

При поступлении предъявлял жалобы на давящие загрудинные боли с иррадиацией в межлапоточное пространство, слабость. Из анамнеза: в течение полугода отмечает появление онемения грудной клетки при значительной физической нагрузке (подъем по лестнице на 3 лестничных пролета), купирующегося отдыхом. За медицинской помощью по этому поводу не обращался. Ухудшение самочувствия – с утра 13.05.2019, когда возник ангинозный приступ, в связи с чем вызвал БСМП.

В течение 4-х лет состоит на диспансерном учете по поводу ХОБЛ, основные клинические симптомы – одышка, кашель. Частота госпитализаций – 1 раз в 2 года. Последняя спирография – 4 месяца назад в амбулаторных условиях. Анамнез курильщика – 32 года. Индекс курения 16 пачка/лет. 4 месяца назад бросил курить, до этого выкуривал 10 сигарет в сутки. Постоянно принимает комбинированные бронхолитики (Спиолто), короткодействующие бронходилататоры – по требованию.

При осмотре: состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Антропометрические параметры: рост 175 см, вес 80 кг, ИМТ 26,1 кг/м². Кожные покровы обычной

окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка эмфизематозна. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно – коробочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное везикулярное, в нижних отделах – небольшое количество влажных хрипов, ЧДД 18 в мин. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 88 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не увеличена, размеры по Курлову – 9×8×8. Мочеиспускание без особенностей. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования: общий анализ крови: эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 138 г/л, тромбоциты $370 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,3 \times 10^9/л$, эозинофилы 1%, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные нейтрофилы 68%, моноциты 5%, лимфоциты 20%. СОЭ 8 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 78,2 г/л, альбумин 38,1 г/л, СРБ 4,73 мг/л, мочевины 6,5 ммоль/л, креатинин 77 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, фибриноген 3,8 г/л, общий холестерин 6,5 ммоль/л, триглицериды 2,5 ммоль/л, ЛПВП 1,04 ммоль/л, ЛПНП 3,67 ммоль/л, ЛПОНП 0,3 ммоль/л, билирубин общий 18,1 мкмоль/л, билирубин прямой 6,1 мкмоль/л, АСТ 31 ед/л, АЛТ 30 ед/л, натрий 147,2 мкмоль/л, калий 3,7 мкмоль/л, креатинкиназа 255,0 ед/л, ЛДГ 170 ед/л, ПТИ – 97 %, АЧТВ 30,2 сек, протромбиновое время 16,7 сек.

Максимальный уровень тропонина в крови – 2,2 нг/мл. ЭКГ: Ритм синусовый, неправильный. ЧСС=88 уд. в мин. острый Q-образующий ИМ нижней стенки ЛЖ, а-в блокада II степени типа Мобитц I.

Общий анализ мокроты: слизисто-гнойная, вязкой консистенции, бледно-желтоватого цвета.

КТ органов грудной клетки (данные из амбулаторной карты, заключение): КТ-признаки хронического бронхита, пневмофиброза в S5 правого легкого. Эмфизема легких. Легочная гипертензия.

Результаты спирометрии (данные из амбулаторной карты): ОФВ₁ 48%, ФЖЕЛ 64%, индекс Тиффно 60%, МОС₂₅ 42%, МОС₅₀ 44%, МОС₇₅ 35%.

Результаты теста mMRC – 2 балла, САТ-теста – 14 баллов.

Данные Эхо-КС (заключение): Дилатация ЛЖ. Сократительная функция миокарда ЛЖ снижена. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Уплотнение стенок и створок АК. Кальциноз МК 1 ст. Митральная регургитация 2 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Пульмональная регургитация 0-1 ст. Умеренная легочная гипертензия.

КАГ: Тип кровоснабжения – правый. Ствол ЛКА проходима. ПНА – стеноз 40% в среднем отделе, дистальное русло сохранено. ДВ – проходима, дистальное русло сохранено. ОА – стеноз 40% в среднем отделе, дистальное русло сохранено. ВТК – проходима, дистальное русло

сохранено. ПКА – в среднем отделе окклюзия, дистально русло не контрастируется. Реваскуляризация миокарда: ЧТКА ПКА с имплантацией стентов Promus Elite 3,50×20 мм, 3,50×20 мм.

Результаты специальных лабораторных исследований:

1. МСМ: ВСиНММ в плазме крови – 29,22 усл. ед., в эритроцитах – 37,69 усл. ед., в моче – 24,42 усл. ед., ОП в плазме крови – 0,96 г/л, в эритроцитах – 0,82 г/л, в моче – 4,93 г/л, КП – 4,56, %КП – 15,681 ИИ плазмы крови – 28,05, ИИ эритроцитов – 30,91 ИЭИ – 58,96, КИ – 0,07, КЭ – 0,36, фаза ЭИ – 3;

2. Рассчитанные индексы клеточной реактивности: ЛИИ – 2,85, ЯИ – 0,16, ЛИ – 0,27, НЛИ – 4,0, ИСЛК – 4,0, ИРО – 3,0;

3. Маркеры апоптоза (рисунок 29): интактные клетки (аннексин V-/7AAD-) – 94,3%, ранняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD-) – 5,1%, поздняя стадия апоптоза (аннексин V+/7AAD+) – 0,6%, погибшие клетки (аннексин V-/7AAD+) – 0%;

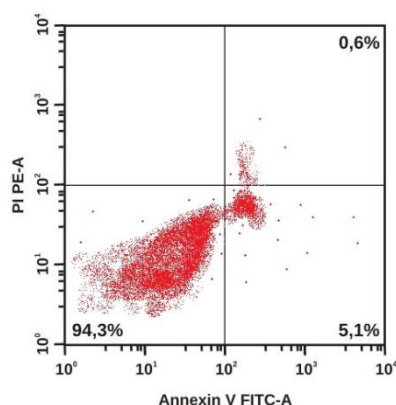


Рисунок 29 – Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции аннексина V-FITC. По оси ординат – интенсивность флуоресценции 7 AAD

4. Маркеры перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты: МДА – 3,02 мкмоль/мл, АОРР – 127,66 мкмоль/л, общая СОД – 0,083 у.е./мл, ОАС – 1,89 ммоль/л;

5. Маркеры воспаления: СРБ – 1,73 мг/л, лактоферрин – 1814 нг/мл;

6. Сатурация крови кислородом – 91%.

На основании результатов ряда общих и специальных лабораторных исследований были найдены значения дискриминантных функций F1 и F2 по формулам:

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

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

$$F1 = 8,005 - 4,395 \times 0,36 - 0,133 \times 5,1 + 0,017 \times 3,02 + 0,011 \times 127,66 + 1,202 \times 0,083 + 1,28 \times 1,89 - 0,002 \times 4,73 - 0,089 \times 91 + 0,364 \times 2,85 - 0,005 \times 77 = 2,264$$

$$F2 = -18,8 + 4,385 \times 0,36 + 0,156 \times 5,1 + 0,054 \times 3,02 + 0,006 \times 127,66 - 0,622 \times 0,083 + 1,631 \times 1,89 + 0,294 \times 4,73 + 0,079 \times 91 + 0,814 \times 2,85 + 0,007 \times 77 = -1,027$$

Мы нашли точку с координатами 2,3; -1,0 на территориальной карте (рисунок 30).

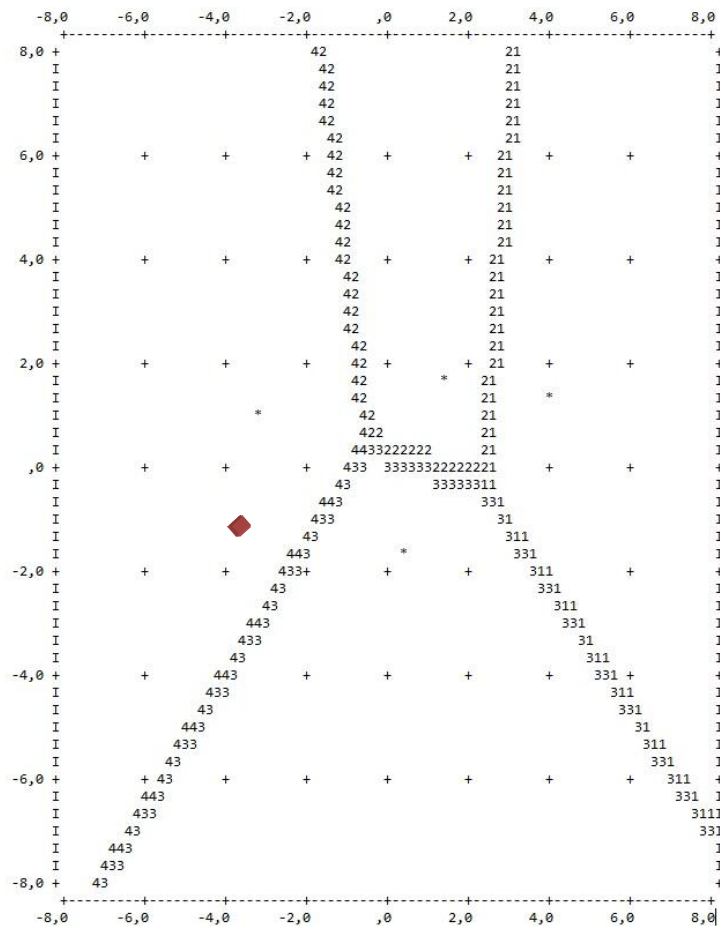


Рисунок 30 – Территориальная карта, определяющая принадлежность больших групп наблюдения к кластеру по отношению к СЭИ

В соответствии с расположением на территориальной карте, у больного имел место гипоксически-воспалительный фенотип СЭИ. Далее мы рассчитали вероятность развития ККТ при помощи регрессии Кокса. Поскольку отличительной чертой данной модели является учет времени наступления события, определим вероятность наступления ККТ через 1 месяц после развития ИМ.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (1,23 \times X_{СТЪРОНХЗ} + 1,895 \times X_{СТЪРОНХ4} - 1,392 \times X_{ФНЕКР} - 0,552 \times X_{ФГИП} - 11,998 \times X_{ФОТСУТ})$$

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

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

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

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

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

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

$X_{ФОТСУТ}$ – фенотип с отсутствием СЭИ (1 – наличие, 0 – отсутствие)

Как следует из таблицы 95, базовый риск наступления ККТ при нулевом значении предикторов через 1 месяц после развития ИМ составил 0,076.

$$h_i(t) = 0,076 \times \exp(1,23 \times 1 + 1,895 \times 0 - 1,392 \times 0 - 0,552 \times 1 - 11,998 \times 0) = 0,15$$

Вероятность развития ККТ у данного пациента с гипоксически-воспалительным типом СЭИ и III степенью бронхообструкции через 1 месяц составила 0,15, или 15%. Через 1 месяц ККТ у больного не наступила. Прогноз оказался верным.

11.3. Валидизация разработанных прогностических моделей

С целью оценки качества созданных математических моделей прогнозирования риска развития повторного ИМ, инсульта и летального исхода у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ нами была проведена проверка достоверности модели на контрольных выборках. Данные выборки составили пациенты, получавшие лечение в кардиологическом отделении №2 ПСО ГБУЗ АМОКБ г. Астрахани в 2020-22 гг. по поводу ИМ и не являющиеся участниками нашего исследования.

Мы проанализировали результаты 12-месячного наблюдения за больными ИМ без ХОБЛ и сопоставили их с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма. Из 130-и (100 %) пациентов группы ИМ без ХОБЛ в нашем исследовании «строго+» результаты получены у 18-и пациентов (13,8%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления ККТ, реально – наступила ККТ) результаты – у 4-х пациентов (3,2%). «Строго -» результаты получены у 104-х пациентов (80,0%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ККТ, реально – отсутствие ККТ) результаты получены у 4-х пациентов (3,1%). Таким образом, правильно было распознано 122 случая, что составило 93,8%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 81,6%. ДС – 96,3%. ДЭ – 93,8%. ПЦПР составила 81,6%. ПЦОР – 96,3%.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития ККТ у больных ИМ без ХОБЛ проводили на 47 больных ИМ в качестве мононозологии. Распределение фенотипов среди лиц контрольной группы было следующим: 19 человек – отсутствие СЭИ, 18 – некротически-воспалительный, 10 – гипоксически-воспалительный фенотипы, полимаркерно-ретенционный тип СЭИ не определялся. ККТ на протяжении 12-месячного наблюдения развилась у 4-х пациентов – (2 – повторный ИМ, 2 – инсульт). Среди лиц, у которых наступила ККТ, у 3-х имел место гипоксически-воспалительный фенотипы, у 1 – некротически-воспалительный.

Из 47-и (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 3-х пациентов (6,4%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления ККТ, реально – наступила ККТ) результаты – у 1-го пациента (2,1%). «Строго -» результаты получены у 40 пациентов (85,1%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ККТ, реально – отсутствие ККТ) результаты получены у 3-х пациентов (6,4%). Таким образом, правильно было распознано 43 случая, что составило 91,5%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 75,0%. ДС – 90,0%. ДЭ – 91,5%. ПЦПР составила 50,0%. ПЦОР – 97,6%.

Нами были сопоставлены ДЧ, ДС, ПЦПР, ОПЦР и ДЭ (таблица 97).

Таблица 97 – Сопоставление показателей эффективности прогностической модели у больных ИМ без ХОБЛ – участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	ИМ без ХОБЛ (участники исследования)	ИМ без ХОБЛ (контрольная выборка)
ДЧ, %	81,6	75
ДС, %	96,3	90
ДЭ, %	93,8	91,5
ПЦПР, %	81,6	50,0
ПЦОР, %	96,3	97,6

Как следует из таблицы, результаты, полученные в контрольной выборке больных ИМ без ХОБЛ, были идентичны результатам, полученным в обследуемой нами группе больных ИМ без ХОБЛ, что свидетельствует о жизнеспособности модели.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ проводили на 19 больных ИМ+ХОБЛ, составивших вторую контрольную выборку. Распределение фенотипов среди лиц контрольной группы было следующим: 10 человек – полимаркерно-ретенционный тип СЭИ, 4 – некротически-воспалительный, 5 – гипоксически-воспалительный фенотипы, фенотип с отсутствием СЭИ в данной группе не выявлялся. ККТ на протяжении 12-месячного наблюдения развилась у 5-и пациентов – (2 – повторный нелетальный ИМ, 2 – повторный ИМ с летальным исходом, 1 – инсульт), то есть ККТ наступила 26,3%

больных. Среди лиц, у которых наступила ККТ, у 4-х имел место полимаркерно-ретенционный фенотип, у 1 – гипоксически-воспалительный.

Из 195-и (100 %) пациентов группы ИМ+ ХОБЛ «строго+» результаты получены у 59-и пациентов (30,3%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления ККТ, реально – наступила ККТ) – у 5-и пациентов (2,6%). «Строго -» результаты получены у 123-х пациентов (63,1%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ККТ, реально – отсутствие ККТ) результаты получены у 5-и пациентов (2,6%). Таким образом, правильно было распознано 182 случая, что составило 93,3%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 88,1%. ДС – 96,1%. ДЭ – 93,3%. ПЦПР составила 92,2%. ПЦОР – 93,9%.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ проводили на 19 больных ИМ+ХОБЛ, составивших вторую контрольную выборку. Распределение фенотипов среди лиц контрольной группы было следующим: 19 человек – отсутствие СЭИ, 18 – некротически-воспалительный, 10 – гипоксически-воспалительный фенотипы; полимаркерно-ретенционный тип СЭИ не определялся. ККТ на протяжении 12-месячного наблюдения развилась у 4-х пациентов – (2 – повторный ИМ, 2 – инсульт). Среди лиц, у которых наступила ККТ, у 3-х имел место гипоксически-воспалительный фенотипы, у 1 – некротически-воспалительный.

Из 19-и (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 4-х пациентов (21,1%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления ККТ, реально – наступила ККТ) результаты – у 1-го пациента (5,3%). «Строго -» результаты получены у 12 пациентов (63,2%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ККТ, реально – отсутствие ККТ) – у 2-х пациентов (10,5%). Таким образом, правильно было распознано 16 случаев, что составило 84,2%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 80,0%. ДС – 85,7%. ДЭ – 84,2%. ПЦПР 66,7%. ПЦОР – 92,3%.

Таблица 98 – Сопоставление показателей эффективности прогностической модели у больных ИМ+ХОБЛ – участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	ИМ+ХОБЛ (участники исследования)	ИМ+ХОБЛ (контрольная выборка)
ДЧ, %	88,1	80,0
ДС, %	96,1	85,7
ДЭ, %	93,3	84,2
ПЦПР, %	92,2	66,7
ПЦОР, %	93,9	92,3

Как следует из таблицы 98, результаты, полученные в контрольной выборке больных ИМ+ХОБЛ, были идентичны результатам, полученным в наблюдаемой нами группе больных ИМ+ХОБЛ, что свидетельствует о жизнеспособности модели.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость проблемы развития ИМ у больных ХОБЛ несомненна, исследования этой группы больных не столь многочисленны, гораздо больше работ касаются данных заболеваний в виде мононозологии. Это объяснимо, ведь взаимопереплетение патогенеза ИБС и ХОБЛ создает трудности в интерпретации полученных результатов. Однако такой подход не позволяет продвинуться в понимании коморбидного пациента с ИМ+ХОБЛ. В то же время, своевременная оценка состояния больного с кардиореспираторной коморбидностью, в частности ИМ+ХОБЛ, является обязательным условием адекватного лечения и вторичной профилактики ИБС. Стратификация больных ХОБЛ в зависимости от наличия рискообразующих факторов на ранних этапах развития острой коронарной патологии позволяет грамотно распределить внимание медицинских работников с акцентом на наиболее неблагоприятные в прогностическом плане группы.

Одним из базовых патогенетических понятий в медицине является СЭИ – симптомокомплекс, рассматривающийся многими авторами в рамках системно-воспалительного процесса и характеризующийся накоплением эндотоксинов вследствие их гиперпродукции или нарушения элиминации. Работы, посвященные комплексному изучению данного синдрома у больных с кардиореспираторной коморбидностью, в доступной нам литературе не были найдены. Это является несомненным признаком актуальности проблемы изучения СЭИ у больных ИМ и обосновывает целесообразность комплексного анализа данного синдрома у больных ИМ+ХОБЛ.

С целью изучения СЭИ нами были обследованы коморбидные больные с ИМ+ХОБЛ и три группы сравнения – больные ИМ без ХОБЛ, больные ХОБЛ и группа соматически здоровых лиц. На первом этапе нашего исследования мы изучили и сопоставили основные маркеры СЭИ: МСМ, гематологические индексы клеточной реактивности, маркеры апоптоза, перекисного окисления липидов,

белков и антиоксидантной защиты, сатурацию крови кислородом, маркеры воспаления и функцию органов выделения.

Значения уровней МСМ в контрольной группе были аналогичны результатам, полученным Маргиты М.М. с соавт. (2021) [84], Усаченко Ю.В. с соавт. (2016) [149], Нагоевым с соавт. (2013) [92] и другими. Анализ МСМ продемонстрировал существенные изменения большинства изучаемых показателей в группах наблюдения по сравнению с контролем. Отмечалось повышение ВСиНММ и ОП в плазме крови и в эритроцитах у больных ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. У больных ХОБЛ изменения были более выраженными, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ, а в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ повышение было максимальным. Уровни ВСиММ и ОП в моче снижались только в группе коморбидных пациентов, что, на наш взгляд, свидетельствует о нарушении элиминации эндотоксинов и о большей выраженности ЭИ у больных ИМ+ХОБЛ. Полученные результаты совпадают с результатами исследований других авторов, демонстрирующими высокие значения МСМ в обеих биологических жидкостях в условиях патологии – у больных с ветряной оспой [84], ангионевротическим отеком [149], рожей [92], у лиц с заболеваниями зубочелюстного аппарата [117], с холециститом [131].

Следует отметить, что результаты представления показателей ВСиНММ и ОП в литературе отличаются разнородностью. Рядом авторов представлены данные только об уровнях МСМ, как правило, в динамике [84; 149; 92], другие оценивают ряд индексов. Например, Афанасьева А.Н. с соавт. (2007) определяли КЭ у больных ИМ [10]. Бородина Ж.И. с соавт. (2017) оценивали КП, %КП, а также анализировали характер спектрограмм у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [26]. Петросян Л.Б. с соавт. (2018) рассчитывали у стоматологических пациентов коэффициент распределения ВСиНММ в крови, величину КП, а также КЭ, коэффициенты распределения олигопептидов между плазмой крови и эритроцитами, элиминации среднемолекулярных пептидов почками, КИ и ИЭИ [117]. В работах Рубцова Г.К. (2013), Безручко Н.В. (2012), Сумароковой

А.В. (2013) определялись коэффициенты, характеризующие распределение компонентов пула МСМ в плазме крови, эритроцитах и моче [131; 145].

Мы определили значения КП, %КП и ряд коэффициентов в группах наблюдения. В группах больных ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ отмечалось увеличение КП и снижение %КП, что свидетельствует о развитии эндотоксикоза при каждом из этих заболеваний. Выявление более высоких значений КП у больных ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ позволяет думать о более выраженной интоксикации при хронической респираторной патологии, чем при ИМ. Наиболее высокие значения КП у больных ИМ+ХОБЛ свидетельствуют о взаимоусугубляющем влиянии ХБЛ и ИМ. Более низкий %КП у коморбидных больных по сравнению с больными с монозологиями (ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ) мы связываем со статистически значимо более высоким уровнем ВСиНММ у больных ИМ+ХОБЛ.

Наиболее высокие значения индексов интоксикации плазмы крови и эритроцитов, интегрального ИЭИ, рассчитанного на их основе, а также наиболее низкие значения КЭ регистрировались в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. ИЭИ в этой группе наблюдения более чем в три раза превышал значения соответствующего показателя в группе контроля. У больных с монозологиями ИЭИ также был существенно выше, чем у лиц контрольной группы. При этом ИЭИ у больных ХОБЛ был значительно выше, чем у больных ИМ без ХОБЛ. Это наводит на мысль, что основной вклад в развитие эндотоксикоза вносит персистирующее системное воспаление. Максимально высокий уровень ИЭИ у коморбидных пациентов свидетельствует о негативном влиянии хронической эндотоксинемии на течение острой коронарной патологии.

Изменения спектрограмм имели место во всех группах наблюдения. Наиболее часто визуальные характеристики спектрограмм менялись в группах больных ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ, особенно в группе коморбидных больных. Они проявлялись смещением λ_{max} , отрывом начальных значений при λ 238 нм, смещением высоты расположения экстинкций плазмы крови и максимальных экстинкций эритро-

цитов, а также увеличением высоты расположения пика экстинкций эритроцитов. Эти изменения свидетельствуют о нарастании пула ВСиНММ и олигопептидов, то есть об эндотоксемии.

Следует отметить отсутствие работ, в которых бы определялись и сравнивались фазы ЭИ, несмотря на то, что основоположником данного метода Малаховой М.Я. рекомендовано их определение [83]. Полагаем, что это связано с неконкретностью определения той или иной фазы, что затрудняет работу исследователя. При сопоставлении фаз ЭИ было выявлено, что в группе контроля преобладали лица с неизменными спектрограммами. В группе больных ИМ без ХОБЛ более половины пациентов (60%) имели I фазу ЭИ, в то время как у больных ХОБЛ в 64% случаях выявлялась II фаза ЭИ. Этот факт, в сочетании с отсутствием нормальных спектрограмм и выявлением III фазы ЭИ у больных ХОБЛ свидетельствует о доминирующем вкладе персистирующего воспаления в развитие аутоинтоксикации, нежели острого некротически-воспалительного процесса. Однако сочетание ИМ и ХОБЛ усугубляет процесс накопления эндотоксинов, что проявляется преобладанием III фазы ЭИ у больных данной подгруппы (62,6%) и увеличением количества больных с IV фазой ЭИ по сравнению с группой больных ХОБЛ.

При сопоставлении большинства показателей МСМ у больных в зависимости от наличия зубца Q было установлено, что подгруппах больных ИМ без ХОБЛ у больных с большей величиной кардионекроза определялись более высокие ВСиНММ и ОП как в плазме крови, так и в эритроцитах по сравнению с больными ИМ без зубца Q. Это свидетельствует о том, что объем зоны некроза влияет на выраженность СЭИ при развитии ИМ в качестве мононозологии. У больных ИМ+ХОБЛ уровни ВСиНММ и ОП не зависели от величины очага некроза. ИЭИ и КЭ продемонстрировали те же закономерности. На основании полученных результатов можно предположить, что ХОБЛ является доминирующей причиной хронической эндотоксемии, а развитие острой коронарной патологии на этом фоне лишь усугубляет развивающуюся ЭИ.

Уровни МСнНММ и ОП в моче как у больных ИМ без ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ не продемонстрировали зависимости от наличия зубца Q. Это свидетельствует о том, что нарушение функции органов выделения, имеющее место в общей группе больных ИМ+ХОБЛ, не связано с глубиной поражения миокарда.

Среди больных ИМ в качестве мононозологии при наличии зубца Q регистрировались более выраженные фазы ЭИ, среди больных ИМ+ХОБЛ такой закономерности не наблюдалось.

В группе больных ИМ без ХОБЛ при наличии однососудистого поражения КА уровни ВСнНММ, ОП и расчетных индексов в большинстве случаев были сопоставимы со значениями в группе контроля. В группе больных ИМ без ХОБЛ с многососудистым поражением показатели ВСнНММ и ОП статистически значительно повышались, за исключением мочи. Это свидетельствует о том, что количество пораженных сосудов, а, следовательно, и объем ишемизированного миокарда, влияет на выраженность ЭИ. При этом элиминационная функция органов выделения не нарушена, а значит, СЭИ обусловлен гиперпродукцией токсинов в условиях ишемии и некроза миокарда. У больных ИМ+ХОБЛ все показатели ЭИ были существенно выше не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с больными ИМ в качестве мононозологии. Однако значения в подгруппах с одно- и многососудистым поражением КА не продемонстрировали статистической значимости. Вероятно, это связано с тем, что в условиях кардиореспираторной коморбидности ХОБЛ вносит существенный вклад в развитие ЭИ, усугубляя ее и нивелируя различия, имеющие место при мононозологии.

У больных с осложненным течением острого периода ИМ уровни ВСнНММ и ОП были статистически значительно выше. В группе больных ИМ+ХОБЛ также получены статистически значимо более высокие значения уровней ВСнНММ и ОП при наличии осложнений острого периода ИМ. Лишь ОП в эритроцитах и моче не отличались статистически значимо в подгруппах больных ИМ+ХОБЛ с осложнениями ИМ и без таковых. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи

осложнений в остром периоде ИМ и выраженности ЭИ. Уровни КП и значения интоксикационных индексов продемонстрировали статистически значимые различия в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в остром периоде ИМ. Как у больных ИМ без ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ в подгруппах с осложненным течением регистрировались более высокие уровни КП, ИЭИ, более низкие значения КИ и КЭ. Это свидетельствует о выраженном негативном влиянии ЭИ на характер течения коронарной патологии. Либо, напротив, осложнения, развившиеся в остром периоде ИМ, способствуют развитию или усугублению эндотоксемии. Среди больных ИМ без ХОБЛ с неосложненным течением превалировала I фаза ЭИ, среди больных ИМ без ХОБЛ с осложненным течением и коморбидных больных ИМ+ХОБЛ без осложнений ИМ – II фаза, среди больных с осложненным ИМ+ХОБЛ – III фаза ЭИ. Это подчеркивает взаимосвязь между выраженностью ЭИ и наличием осложнений в остром периоде ИМ.

При сопоставлении ВСиНММ и ОП в различных биологических жидкостях как у больных ХОБЛ, так и у больных ИМ+ХОБЛ выявлена отчетливая зависимость показателей от выраженности бронхообструкции. У больных ХОБЛ с увеличением выраженности бронхообструкции статистически значимо нарастали уровни ВСиНММ и ОП в плазме крови и в эритроцитах. Это свидетельствует о том, что острый коронарный процесс усугубляет имеющуюся при ХОБЛ эндотоксемию. У больных ХОБЛ величина КП и расчетные индексы интоксикации статистически значимо нарастали по мере усугубления выраженности бронхообструкции. У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ КП и индексы интоксикации не зависели от выраженности бронхообструкции, что, вероятно, обусловлено влиянием острой коронарной патологии на процесс накопления эндотоксинов в организме. Обращало на себя внимание влияние выраженности бронхообструкции и острой коронарной патологии на фазу ЭИ. У всех больных ХОБЛ со II степенью бронхообструкции определялась I фаза ЭИ, у большинства больных ХОБЛ с III степенью бронхообструкции регистрировалась II фаза, а у большинства больных с IV сте-

пенью бронхообструкции – III фаза ЭИ. У коморбидных больных ИМ+ХОБЛ, независимо от выраженности бронхообструкции, превалировала III фаза ЭИ.

На наш взгляд, расчет таких показателей, как КП, %КП, индексов и коэффициентов интоксикации, а также определение фаз ЭИ упрощает понимание клиницистов об особенностях эндотоксикоза.

Работ по изучению МСМ у больных ИМ+ХОБЛ в доступной нам литературе найдено не было. Существуют единичные работы по оценке эндотоксикоза у больных ИМ в виде мононозологии. Так, Богданов М.В. с соавт. изучили динамику показателей ЭИ в венечном синусе и в периферической крови у больных ИБС при АКШ [22]. Выявленное повышение уровней МСМ авторы объясняют воздействием искусственного кровообращения, операционного стресса и интраоперационным механическим повреждением тканей.

Представляет интерес исследование Эделева Н.С. с соавт. (2017) [178]. Авторы изучили уровни ВСиНММ в различных биологических жидкостях при дифференциальной диагностике смерти от острого мелкоочагового ИМ и других форм сердечной патологии. Авторы установили: если человек живет некоторое время после разрушения кардиомиоцитов (например, при мелкоочаговом ИМ), функционирующие почки выводят с мочой эндотоксины. Если же смерть наступает практически сразу (например, при трансмуральном ИМ), почки перестают работать, и продукты некротической деструкции кардиомиоцитов в моче не обнаруживают. Полученные данные можно, с некоторой условностью, экстраполировать на результаты нашего исследования. Снижение ВСиНММ в моче, наблюдавшееся в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ, мы связываем с дисфункцией экскреторного аппарата почек.

Нами была найдена только одна работа, касающаяся изучения МСМ при бронхолегочной патологии. Виткина Т.И. изучила содержание МСМ при хроническом необструктивном бронхите [30]. По результатам исследования, общее содержание МСМ в плазме крови у обследуемых возрастало на 13% у женщин ($p < 0,05$) и на 27% у мужчин ($p < 0,01$) с хроническим необструктивным бронхитом

по сравнению соматически здоровыми лицами. Выявленные признаки ЭИ у пациентов с хроническим необструктивным бронхитом соотносятся с результатами проведенного нами исследования о развитии СЭИ при хронической легочной патологии – ХОБЛ.

Также мы рассчитали индексы клеточной реактивности на основе общего анализа крови. Индексы клеточной реактивности в группах наблюдения в нашем исследовании менялись разнонаправлено: ЛИИ, НЛИ и ИСЛК были статистически значимо более высокими, а ЛИ и ИРО – более низкими по сравнению со значениями в группе соматически здоровых лиц.

В группах с монозоологиями (ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ) наиболее значимые изменения индексов клеточной реактивности наблюдались у больных ИМ без ХОБЛ. Наиболее выраженные изменения исследуемых индексов отмечались в группе больных ИМ+ХОБЛ, что, по нашему мнению, свидетельствуют об усугубляющем влиянии коморбидности в виде ХОБЛ на развитие системно-воспалительной реакции при ИМ. Сочетание нейтрофильного лейкоцитоза с эозинопенией приводит к повышению ЛИИ у больных ИМ. Повышению ЛИИ при ИМ способствует и лимфопения, обусловленная миграцией и накоплением лимфоцитов в инфарктированной зоне миокарда. Снижение количества лимфоцитов в крови приводит и к повышению НЛИ у больных ИМ.

В целом, можно резюмировать, что наиболее демонстративными индексами клеточной реактивности в нашем исследовании стали ЛИИ, НЛИ и ИСЛК.

Аналогично нашему исследованию, в работе Рагозиной Е.Ю. (2015) изучалось несколько индексов клеточной реактивности у больных ИМ [128]. Для определения выраженности системной воспалительной реакции при остром ИМ оценивались 9 индексов соотношения популяций лейкоцитов. Установленная сильная корреляция значений изучаемых индексов, по мнению автора, позволяет использовать в работе только один из них. Поскольку в нашем исследовании изучалось большее количество индексов клеточной реактивности, они менялись разнонаправлено. В этой связи мы рекомендуем производить оценку системной воспали-

тельной реакции при ИМ при помощи ЛИИ, НЛИ или ИСЛК, так как при патологии они повышаются, что более понятно при интерпретации полученных результатов.

На основании градации полученных данных, автором было предложено выделение гипо-, нормо- и гиперреактивного типов синдрома воспалительной реакции. При этом гиперреактивный тип системной воспалительной реакции в остром периоде ИМ сопряжен с повышенным риском развития осложнений и неблагоприятного исхода на госпитальном и амбулаторном этапах лечения.

Автором были получены данные о взаимосвязи размеров очага некроза, определяемых при аутопсии, с прижизненно рассчитанными значениями лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ИСЛК) у больных ОИМ.

В нашем же исследовании индексы клеточной реактивности не зависели от глубины поражения миокарда, количества пораженных КА и выраженности бронхообструкции. При сопоставлении значений изучаемых индексов в группах с несложным и осложненным течением ИМ лишь ЛИИ был статистически значимо более высоким в группе больных ИМ без ХОБЛ с осложненным течением.

Данным автором также была проведена оценка влияния коморбидной патологии на выраженность системной воспалительной реакции в остром периоде ИМ, что представляется особенно интересным для нас. Рагозиной Е.Ю. не было обнаружено различий в частоте летального исхода в зависимости от типа системной воспалительной реакции в группах с сочетанной патологией, в частности, с ХОБЛ ($p=0,608$).

НЛИ фигурирует в большом количестве современных работ как значимый маркер воспалительной реакции [141; 161; 279; 282; 284].

По результатам ретроспективного когортного исследования более 700 больных с критическим ИМ при высоком уровне НЛИ (более 21,1) повышен риск годовой летальности ($OR = 1,59$, 95% ДИ: 1,12-2,24, $p = 0,009$ и $OR = 1,73$, 95% ДИ: 1,09-2,73, $p = 0,020$), 90-дневной смертности ($OR = 1,69$, 95% ДИ: 1,13-2,54, $p = 0,011$ и $OR = 1,9$, 95% ДИ: 1,13-3,20, $p = 0,016$), и внутрибольничной смертности

(OR = 1,77, 95% ДИ: 1,14-2,74, p = 0,010 и OR = 2,10, 95% ДИ: 1,23-3,58, p = 0,007) по сравнению с группой с низким уровнем НЛИ [275].

Работы, в которых анализируются другие индексы клеточной реактивности, немногочисленны. Так, в исследовании Качковского М.А. выявлено увеличение риска летального исхода ИМ при высоких значениях ИСЛК [66].

Изучение индексов клеточной реактивности при респираторной патологии проведено в работе Мордык А. В. (2015) [88]. На примере 260 больных было установлено влияние на исход инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных социально сохраненных больных следующих индексов: ЛИИ, ИСЛК, ИРО и ЯИ Даштаянца. Полученные данные позволили авторам сделать заключение, что высокий уровень ЯИ Даштаянца при первичном исследовании крови оказывает существенное влияние на развитие неблагоприятного исхода. Умеренное отрицательное влияние оказывают высокие уровни ЛИИ и ИСЛК при поступлении.

В работе Косяковой Н.И. изучена связь уровня НЛИ с клинико-функциональными показателями ХОБЛ с частыми обострениями (2021). Установлено, что повышение НЛИ при фенотипе ХОБЛ с частыми обострениями в период ремиссии может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор очередного обострения и его тяжести [74].

Также для оценки СЭИ нами был изучен апоптоз по содержанию циркулирующих мононуклеаров, меченных аннексином. В нашем исследовании выявлен повышенный апоптоз циркулирующих мононуклеаров во всех группах наблюдения, кроме контрольной. Данный факт подтверждался уменьшением содержания здоровых и увеличением апоптотических (как на стадии раннего, так и на стадии позднего апоптоза) и некротических клеток. Максимальная выраженность апоптотоза наблюдалась у больных ИМ+ХОБЛ. У больных ИМ без ХОБЛ апоптоз был наиболее выражен при наличии зубца Q на ЭКГ, при многососудистом поражении КА, при развитии осложнений в остром периоде ИМ. У больных с изолированной ХОБЛ апоптотоз был интенсифицирован при III-й и IV-й степенях бронхообструкции.

Полученные нами результаты согласуются с выводами других авторов. Например, Наумов А.В. (2021) при изучении апоптоза у больных ИМ на фоне ХОБЛ выявил зависимость содержания циркулирующих аннексин V – мононуклеаров от глубины поражения миокарда и наличия осложнений острого периода ИМ [94].

В исследовании Константиновой Е.В. (2015) у больных с ОКС определялась интенсификация спонтанного апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови [70]. Данные, полученные в группе больных ОКС, были сопоставимы с результатами в группе больных с атеротромботическим инсультом, что, по мнению авторов, подтверждает сходство механизмов реализации ишемического повреждения миокарда и головного мозга.

В работе Васиной Л.В. (2008) установлено статистически значимое увеличение в крови больных аннексин V⁺ -мононуклеаров и CD59⁺ - лимфоцитов. По мнению автора, это свидетельствует об активации у больных с ОКС противовоспалительных механизмов, направленных на повышение устойчивости мембран циркулирующих мононуклеаров и предотвращение комплемент-зависимого лизиса [29].

В качестве важного компонента СЭИ нами были определены уровни продуктов перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты. Роль перекисноокислительных процессов в патогенезе ХОБЛ несомненна [204].

Как у больных ХОБЛ, так и у больных ИМ без ХОБЛ уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов были более высокими, а уровни антиоксидантной защиты – более низкими по сравнению с лицами контрольной группы. Вероятно, это связано с тем, что в патогенезе обоих заболеваний имеют место факторы – триггеры оксидативного стресса.

В литературе имеются данные о прямой зависимости интенсивности процессов перекисного окисления от выраженности гипоксии. В работе Singh S. (2017) выявлены различия в показателях перекисного окисления и антиоксидантной защиты в зависимости от тяжести легочного процесса. СОД была значительно ниже среди пациентов с легкой, умеренной и тяжелой стадиями заболевания по

сравнению с очень тяжелыми пациентами. Уровень МДА был значительно выше у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами заболевания по сравнению с очень тяжелой. Авторы делают вывод, что выраженность дисбаланса между про- и антиоксидантами пропорциональна тяжести заболевания [262].

Аналогичные данные получены и Кубышевой Н.И. (2019). При оценке процессов перекисного окисления на основании содержания циркулирующих диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови, а также антиоксидантной активности у всех пациентов с обострением ХОБЛ отмечены статистически более высокие уровни диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, а также интенсивность хемилюминесценции по сравнению со здоровыми лицами. Установлен разнонаправленный характер изменений параметров оксидативного стресса в зависимости выраженности вентиляционных нарушений. Уровень оснований Шиффа увеличивался с ростом тяжести заболевания, а уровни диеновых конъюгатов и интенсивность хемилюминесценции у всех обследованных прогрессивно снижались с усугублением бронхообструкции [76].

Зависимость показателей перекисного окисления липидов и белков, а также антиоксидантной защиты от выраженности и фенотипа ХОБЛ показана и в других работах [113; 176].

В нашей работе было доказано, что при острой коронарной патологии гипоксия связана с несостоятельностью насосной функции сердца. Об этом свидетельствуют более высокие уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков и низкие – антиоксидантной защиты у больных ИМ с зубцом Q, с многососудистым поражением и с наличием осложнений острого периода ИМ.

Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными Tikhaze A.K. с соавт. (2020) о снижении окислительной модификации СОД у пациентов с ИМ [270].

Во всех группах наблюдения отмечались более низкие значения уровня общей СОД как маркера антиоксидантной защиты. При этом у больных ИМ без ХОБЛ уровни продуктов антиоксидантной защиты были ниже, чем у больных

ХОБЛ. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов о том, что в условиях ишемии миокарда снижается активность антиоксидантной защиты. Так, в работе Shahzad S. получены данные о наличии повышенного окислительного повреждения и сниженного антиоксидантного потенциала у пациентов с ИМ. Повышение уровня окислительного стресса было более выражено у лиц с баллом GRACE > 100, наличием факторов риска и возрастом более 45 лет [260].

Также в нашем исследовании были получены данные, свидетельствующие о влиянии выраженности бронхообструкции на интенсивность перекисного окисления липидов и белков у больных с ХОБЛ в качестве монозоологии. У коморбидных больных процессы пероксидации липидов и белков интенсифицированы, но их уровни также зависят от выраженности бронхообструкции.

С целью оценки влияния гипоксии на накопление эндогенных токсинов нами был изучен показатель сатурации крови кислородом в группах наблюдения. Нами было выявлено снижение сатурации крови кислородом во всех группах наблюдения по сравнению с показателем в группе соматически здоровых лиц. Более выраженное снижение сатурации крови кислородом отмечено среди больных ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ. Это представляется логичным, так как в основе ХОБЛ лежит перманентная гипоксия, развивающаяся в условиях легочной гиперинфляции. У больных ИМ гипоксия развивается остро вследствие нарушения пропульсивной способности сердца и метаболических нарушений.

В качестве исследования, где сделан акцент на значимости гипоксии в развитии и характере течения ХОБЛ, можно привести работу Косяковой Н.И. с соавт. (2022) [73]. Авторы комплексно оценивали сатурацию крови кислородом, ряд маркеров перекисного окисления и системного воспаления у больных ХОБЛ, что сближает наши исследования. Сатурация крови кислородом у пациентов с ХОБЛ в данной работе была ниже значений в группе контроля – $98,01 \pm 0,12$ и не зависела от частоты обострения заболевания ($94,44 \pm 1,87$ – в группе с частыми обострениями, $94,22 \pm 0,54$ – в группе с редкими обострениями). Это свидетельствует о сохранении гипоксии при ХОБЛ даже в период ремиссии. Наличие выраженной обрат-

ной корреляционной зависимости между показателями сатурации крови кислородом и уровнем сукцинатдегидрогеназы как показателя энергетического обмена ($r = -0,53255$ при $p < 0,05$), а также между сатурацией и ЛДГ ($r = -0,40455$ при $p < 0,05$) свидетельствует о том, что хроническая гипоксия способствует нарушению ультраструктуры и функционирования митохондрий.

В работе Стрельниковой М.В. установлено снижение активности антиоксидантной защиты при тяжелом поражении миокарда у больных с ОКС. Автором также выявлено, что при окклюзионном поражении КА антиоксидантная защита страдает больше, чем при стенозе [143].

Для оценки и сопоставления воспалительного процесса у больных с ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ в качестве мононозологии и у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ нами определялись такие маркеры воспаления, как высокочувствительный СРБ и лактоферрин. Нами намеренно были взяты эталонные маркеры. Ведь задачей исследования являлось не подтвердить участие воспалительного процесса в патогенезе кардиореспираторной коморбидности – это доказано работами других авторов [7; 56; 140], – а оценить вклад системной воспалительной реакции в развитие ИМ у больных с ХОБЛ и выявить наличие связей между маркерами воспалительного процесса и СЭИ.

Уровни изучаемых нами маркеров воспаления были повышены во всех группах больных, что свидетельствует о наличии воспаления в патогенезе обоих изучаемых заболеваний – ИМ и ХОБЛ. Более высокие значения в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ свидетельствует о наибольшей выраженности воспалительной реакции при острой коронарной патологии.

Эти данные согласуются с выводами Мусихиной Н.А., что именно СРБ имеет наибольшую предсказательную ценность при выявлении повреждения миокарда у больных ИМ среди больных с ОКС [89].

В работе Стрельниковой М.В. также имела место прямая корреляционная взаимосвязь СРБ с уровнем маркеров повреждения миокарда, максимальным процентом стеноза и количеством стенозов КА $\geq 75\%$. В данном исследовании уро-

вень СРБ был статистически значимо выше при окклюзии КА, чем при стенозе [143].

Менее высокие значения маркеров воспаления у больных ХОБЛ в нашем исследовании мы связываем с тем, что все пациенты с ХОБЛ были обследованы нами вне обострения, когда, активность воспаления минимальна. Данная мысль перекликается с результатами исследований других авторов. Например, в работе Samy N. с соавт. (2010) показано, что при стабильной ХОБЛ отмечается низкий уровень системного воспаления, в то время как при обострении ХОБЛ отмечаются более высокие уровни IL-6, СРБ и фибриногена [256].

Статистически значимые различия между уровнями маркеров воспаления в зависимости от характеристик изучаемых заболеваний были выявлены преимущественно в группе больных с мононозологиями (ИМ без ХОБЛ и ХОБЛ) и касались только СРБ. Роль данного белка острой фазы воспаления исследована в многочисленных работах [59; 102; 214; 237; 253; 260; 274].

В нашем исследовании у больных ИМ без ХОБЛ уровень высокочувствительного СРБ был более высоким у больных ИМ с зубцом Q, с многососудистым поражением КА и с наличием осложнений в остром периоде ИМ. Это позволяет сделать вывод, что выраженность воспалительной реакции зависит от объема поражения сердечной мышцы. Этот вывод согласуется с результатами других исследований [226].

Наличие осложнений в остром периоде ИМ стало единственной характеристикой, при которой различия в показателях СРБ наблюдались и в группе больных ИМ без ХОБЛ, и в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ. Эти данные подтверждаются и другими авторами. Некоторые исследователи утверждают, что СРБ можно считать независимым прогностическим маркером неблагоприятного исхода ИМ и предиктором кардиоваскулярной смертности [56; 171; 172; 203].

Уровень лактоферрина в нашем исследовании, хотя и был повышенным у больных ИМ и ХОБЛ, не продемонстрировал различий при делении больных на подгруппы. Наши данные аналогичны результатам, полученным при 8-летнем на-

блюденнии за более 200 тыс. пациентов, у которых исследовался ферритин. По результатам данного исследования, лица с повышенным уровнем ферритина не имели повышенного риска ИБС при последующем наблюдении [253].

В то же время, в работе Белоконовой К.П. (2016) выявлена ассоциация высокого уровня лактоферрина и летального исхода ИМ в остром периоде [18].

Доказано, что развитие кардиоваскулярной патологии, в частности ИМ, и хронических бронхолегочных заболеваний сопровождается ЭД. В то же время, фенестрированные эндотелиальные клетки являются компонентом капиллярных петель почечных нефронов, а треть всей эндотелиальной выстилки организма сосредоточена в сосудах и микроциркуляторном русле почек. Ренальная функция, к тому же, зависит от уровня кровотока в почечных артериях, а он, в свою очередь, обусловлен сердечным выбросом. В многочисленных исследованиях доказана ассоциация ХОБЛ и почечной дисфункции [14; 201; 242; 259; 264; 267], а также нарушения работы почек при острой сердечно-сосудистой патологии [188; 277].

Нами были выявлены изменения показателей нарушения функции почек во всех группах наблюдения по сравнению с контролем. При внутригрупповом сравнении показателей у больных с ХОБЛ, ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ статистически значимые различия получены только для СКФ – у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ СКФ была наиболее низкой.

В исследовании Воiko O. (2022) при сравнении трех групп – с ХОБЛ, сердечно-сосудистой патологией (АГ) и коморбидных пациентов – наиболее выраженное снижение СКФ определялось также среди лиц с коморбидной патологией [195].

В работе Агранович Н.В. ХБП была впервые диагностирована у 47,1% больных ХОБЛ, причем при тяжелом течении выявлялись более высокие уровни маркеров воспаления – СРБ и ФНО- α в крови [2].

По данным Болотовой Е.В., у 37,3% лиц с ХОБЛ имеется снижение СКФ в пределах 89-60 мл/мин/1,73 м², у 26,7% – до 59-45 мл/мин/1,73 м², а у 3,3% больных ХОБЛ – менее 44 мл/мин/1,73 м² [24]. Отсутствие в нашем исследовании та-

ких низких значений СКФ мы связываем с тем, что из нашего исследования исключались пациенты с выраженной АГ, а именно у таких больных поражение почек встречается наиболее часто и более выражено.

В ретроспективном исследовании Wereski R. дисфункция почек стала независимым предиктором повторного ИМ при ИМ 1-го и 2-го типов [277].

Как в группах с мононозологиями, так и в группе больных ИМ+ХОБЛ нами не было выявлено различий в показателях нарушения функции почек в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ, количества пораженных сосудов, выраженности бронхообструкции. В группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ выявлены различия в некоторых показателях функции почек в зависимости от наличия осложнений в остром периоде ИМ.

Мы предприняли попытку сгруппировать определенные нами ранее показатели, выделив группы больных по отношению к лабораторным маркерам СЭИ посредством двухэтапного кластерного анализа. Анализировались все изучаемые нами количественные показатели. В структуре исследуемой совокупности больных с мононозологиями и больных ИМ+ХОБЛ нами были выделены четыре кластера. Доля первого кластера в общей структуре составляла 16,8%, второго – 11%, третьего – 40,7%, четвертого – 31,5%.

С целью формирования фенотипов больных в группах наблюдения в дальнейшем мы сопоставили полученные ранее кластеры по клинико-анамнестическим параметрам и данным инструментальных исследований в каждой группе наблюдения. Среди больных ИМ без ХОБЛ встречались некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный фенотипы и фенотип с отсутствием СЭИ. В группе больных ХОБЛ встречались гипоксически-воспалительный фенотип и фенотип с отсутствием СЭИ. В группе больных ИМ+ХОБЛ встречались все фенотипы.

Для врача практического звена является актуальным своевременное выявление типа СЭИ у больного с ИМ, ХОБЛ или их сочетанием. Это позволит осуществлять персонализированный подход к лечению и профилактике, что соот-

ветствует принципам перспективной для российского здравоохранения 4П-медицины. С целью определения кластера СЭИ нами был осуществлен дискриминантный анализ с шаговым отбором предикторов, в качестве которых выступили все количественные параметры, характеризующие МСМ, гематологические индексы интоксикации, апоптоз, показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты, сатурация крови кислородом, воспаление и маркеры функции почек. В результате на 3 шаге была получена дискриминантная модель. Для более точной и наглядной классификации пациентов по предполагаемым кластерам была построена территориальная карта. 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 ранее определенных кластеров СЭИ в группах больных ИМ без ХОБЛ, ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ, обозначив их как фенотипы СЭИ. Нами было установлено, что среди больных ИМ без ХОБЛ преобладал фенотип с отсутствием СЭИ – он встречался у 72,1% больных. Некротически-воспалительный фенотип отмечался у 23,3% больных, гипоксически-воспалительный – у 4,6%. Полимаркерно-ретенционный фенотип у больных ИМ не встречался.

У большинства больных ХОБЛ имел место гипоксически-воспалительный фенотип – он отмечался у 62,5%. Остальные больные относились к фенотипу с отсутствием СЭИ.

В группе больных ИМ+ХОБЛ у 53,3% наблюдался гипоксически-воспалительный фенотип. На втором месте по частоте встречаемости был полимаркерно-ретенционный фенотип, он наблюдался в 36,9%. Некротически-воспалительный фенотип наблюдался у 8,3% больных, фенотип с отсутствием СЭИ – у 1,5%.

Таким образом, среди больных ИМ без ХОБЛ превалировал фенотип с отсутствием СЭИ. На втором месте по частоте встречаемости был некротически-воспалительный фенотип, среди больных ХОБЛ наиболее часто встречался гипоксически-воспалительный фенотип. У коморбидных больных 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. Полимаркерно-ретенционный фенотип, который не встречался у пациентов с мононозологиями, имел место у трети больных данной группы. Аналогов данного фрагмента работы в доступной нам литературе не найдено.

Нами были проанализированы итоги 12-месячного наблюдения за больными ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. Годовая длительность наблюдения обосновывается тем, что именно этот период характеризуется наибольшей уязвимостью больного ИМ в плане прогрессирования ИБС, развития жизнеугрожающих сосудистых катастроф в виде повторного ИМ, инсульта и летального исхода [173]. В работе Wang W. [275] при наблюдении за 782 пациентами с критическим острым ИМ годовая смертность составила 32% (249/782).

В нашем исследовании у коморбидных больных ИМ+ХОБЛ годовая летальность от состояний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, наблюдалась вдвое чаще, чем у больных ИМ без ХОБЛ. Также отмечалась тенденция к более частому развитию повторного ИМ. При этом на отдельных этапах наблюдения частота летальных исходов характеризовалась тенденцией к более высоким показателям в группе коморбидных больных, не достигая статистической значимости.

Мы проанализировали структуру летальности от кардиальных причин в группах больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ. В качестве причин летальности, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, отмечались ОСН Killip III-IV, разрыв миокарда, ТЭЛА, повторный ИМ и декомпенсация развившейся ХСН. 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 в качестве причин летальности у больных ИМ+ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ.

В связи с тем, что летальность от кардиальных причин, повторный ИМ и инсульт имеют этиопатогенетическую взаимосвязь, мы объединили их в ККТ. Использование в исследованиях ККТ позволяет уменьшить объем выборки и объединить патогенетически схожие исходы. Компоненты ККТ должны представлять собой клинически важные исходы. При заболеваниях, потенциально угрожающих жизни, смертельный исход должен быть частью ККТ. Желательно, чтобы любые несмертельные компоненты ККТ демонстрировали ясное взаимоотношение с последующим итоговым исходом (например, смертью) в патофизиологическом каскаде событий [181].

В исследовании Yang Y-L. (2020) первичными исходами были основные сердечно-сосудистые события, включающие, как и в нашей работе, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт и сердечную смерть [281].

В работе Баздырева Е.Д. (2018) при изучении влияния ХОБЛ на исходы реваскуляризации миокарда, в состав ККТ вошли смерть, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых или респираторных заболеваний, нефатальные сердечно-сосудистые события, обострение и осложнения ХОБЛ, а также проведение повторных реваскуляризирующих процедур [13].

В группе больных ИМ без ХОБЛ ККТ в течение 12-месячного наблюдения была достигнута у 22 человек (18,5%), а в группе ИМ+ХОБЛ – у 67 человек (38,1%). Частота развития ККТ была статистически значимо более высокой в группе коморбидных больных ИМ+ХОБЛ ($p < 0,001$). Шансы развития ККТ среди больных ИМ+ХОБЛ были выше в 2,7 раза, по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ (95% ДИ: 1,56-4,72). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,206$).

Мы проанализировали частоту развития ККТ среди больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ при различных фенотипах. Наибольшая частота достижения ККТ у

больных ИМ без ХОБЛ отмечалась при некротически-воспалительном фенотипе – 17 (77,3%) человек. При гипоксически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у 4 больных (18,2%), при отсутствии СЭИ – у 1 (4,5%).

В группе больных ИМ+ХОБЛ доминирующим по частоте развития ККТ оказался полимаркерно-ретенционный фенотип – здесь она развивалась у 37 (55,2%) человек. При некротически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у 3 (4,5%) человек, при гипоксически-воспалительном – у 27 (40,3%), при отсутствии СЭИ ККТ не развивалась.

Нами было построено дерево решений для определения вероятности развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-anamнестических и клинико-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ с помощью метода CHAID.

ДЧ полученной модели составила 74,6%, ДС – 70,3%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила $71,8 \pm 3,2\%$.

Подобных работ в доступной нам литературе не найдено.

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, средний срок наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ составил $10,7 \pm 0,28$ мес. (95% ДИ: 10,1-11,2 мес.). Средний срок наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ составил $9,1 \pm 0,3$ мес. (95% ДИ: 8,6-9,7 мес.). Различия были статистически значимы ($p=0,01$). Медиана, характеризующая наступление события у 50% пациентов, ни в одной из групп достигнута не была.

Также нами была оценена зависимость вероятности наступления ККТ от фенотипа в группе больных ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гипоксически-воспалительном фенотипе развития ККТ следует ожидать быстрее, чем при некротически-воспалительном.

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

дняшний день существует большое количество прогностических моделей, в том числе и с включением отдельных маркеров СЭИ [56; 74; 95; 173]. Однако моделей, содержащих фенотипы СЭИ на основе комплексного анализа маркеров СЭИ, в доступной литературе нами не найдено. Для построения данных математических моделей использовался метод регрессии Кокса. В качестве значимых предикторов в модель прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ без ХОБЛ вошли тип СЭИ и наличие осложнений острого ИМ, в модель прогнозирования наступления ККТ у больных ИМ+ХОБЛ – тип СЭИ и выраженность бронхообструкции.

Нами было установлено, что у больных ИМ без ХОБЛ наличие некротически-воспалительного фенотипа увеличивает риск наступления ККТ в 5,79 раз по сравнению с больными с отсутствием СЭИ, наличие гипоксически-воспалительного фенотипа увеличивает данный риск в 13,33 раз, при наличии осложнений риск увеличивается в 3,14 раза по сравнению с пациентами с отсутствием СЭИ.

В группе больных ИМ+ХОБЛ наличие III степени бронхообструкции увеличивает вероятность наступления ККТ в 3,42 раза в сравнении с больными со 2-й степенью бронхообструкции, а наличие IV степени бронхообструкции – в 6,65 раз.

Наличие полимаркерно-ретенционного фенотипа увеличивает вероятность наступления ККТ в 4 раза в сравнении с некротически-воспалительным фенотипом и в 1,8 раза – в сравнении с гипоксически-воспалительным фенотипом.

При валидации полученных моделей на независимых выборках были получены сопоставимые результаты.

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 пероксидации 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. Предложенная валидизированная модель позволяет 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 исследование 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 апоптоза, 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АК	аортальный клапан
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВСиНММ	вещества средней и низкой молекулярной массы
ВТК	ветвь тупого края
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ДС	диагностическая специфичность
ДЧ	диагностическая чувствительность
ДЭ	диагностическая эффективность
ЗБВ	задне-базальная ветвь
ЗМЖВ	задняя межжелудочковая ветвь
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	индекс интоксикации
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИРО	индекс реактивности организма
ИСЛК	индекс сдвига лейкоцитов крови
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЭИ	индекс эндогенной интоксикации
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография

КИ	коэффициент интоксикации
ККТ	комбинированная конечная точка
КП	катаболический пул
КТ	компьютерная томография
КЭ	коэффициент элиминации
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛИ	лимфоцитарный индекс
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МДА	малоновый диальдегид
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК	митральный клапан
МСМ	молекулы средней массы
НЛИ	нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
ОА	огибающая артерия
ОАС	общий антиоксидантный статус
ОКС	острый коронарный синдром
ОП	олигопептиды
ОР	относительный риск
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПКА	правая коронарная артерия

ПНА	передняя нисходящая артерия
ПП	правое предсердие
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОД	супероксиддисмутаза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
ТГ	триглицериды
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХДН	хроническая дыхательная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЦП	цветовой показатель
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭИ	эндогенная интоксикация
Эхо-КС	эхокардиоскопия

ЯИ	ядерный индекс
АОРР	Advanced Oxidation Protein Product
САТ-тест	COPD Assessment Test
Ме	медиана
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С. Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ / С. Н. Авдеев // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2014. – № 2. – С. 36-42.
2. Агранович Н. В. Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. В. Агранович, Л. А. Пилипович, В. С. Мацукатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 673-675.
3. Айсанов З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8S. – С. 24-36. lib.ossn.ru/jour/article/view/833
4. Акименко М. А. Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей / М. А. Акименко, Т. С. Колмакова, О. С. Оксенюк [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 297-307. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.
5. Алейникова К. С. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца / К. С. Алейникова, Н. И. Оболонкова, М. М. Киселевич [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 3. – С. 337-350. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-3-337-350
6. Анаев Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких / Э. Х. Анаев // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 26-31.
7. Анаев Э. Х. Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение / Э. Х. Анаев, И. Л. Горелик // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 468-476. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-468-476>

8. Асранкулова Д. Б. Эндогенная интоксикация и среднемолекулярные пептиды при преэклампсии / Д. Б. Асранкулова, Д. Уринова // RHJ. – 2021. – Т. 2, № 10. – С. 29-32.
9. Атамась О. В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на результат аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Атамась, М. В. Антонюк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 81. – С. 126-134. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-126-134>
10. Афанасьева А. Н. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда / А. Н. Афанасьева, С. В. Демьянов, А. Н. Репин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 12, вып. 3. – С. 36-40.
11. Ахминеева А. Х. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2015. – № 4. – С. 8-12.
12. Ахминеева А. Х. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4 (146). – С. 11-15.
13. Баздырев Е. Д. Хроническая обструктивная болезнь легких – предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов после реваскуляризации миокарда / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина [и др.] // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 5-10. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.000022
14. Бакина А. А. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Бакина, В. И. Павленко // Бюллетень. – 2018. – Вып. 69. – С. 115-122.
15. Барбараш О. Л. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда / О. Л. Барбараш, Д. Ю. Седых, Е. В. Горбунова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10-50. DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2280

16. Барбараш О. Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затеищников [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 44-49. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
17. Беккер К. Н. Распространенность средечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К. Н. Беккер, В. Ю. Мишланов, А. В. Каткова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С. 24-30. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30.
18. Белоконева К. П. Прогностическое значение лактоферрина и цитокинов воценке неблагоприятных исходов у больных с Q-образующим инфарктом миокарда, умерших от острой сердечной недостаточности / К. П. Белоконева // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 75-82.
19. Беялов Ф. И. Лечение болезней сердца в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2014. – 308 с.
20. Беялов Ф. И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал / Ф. И. Беялов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 84-93. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93
21. Беялов Ф. И. Прогнозирование и шкалы в кардиологии. 2-е изд. / Ф. И. Беялов – Москва: МЕДпресс-информ, 2018. – 300 с.
22. Богданов М. В. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации в венечном синусе и периферической крови у пациентов ИБС во время аортокоронарного шунтирования / М. В. Богданов, Н. Л. Воронцова, В. Г. Матвеева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 4. – С. 65-70.
23. Боев С. С. Ассоциация ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: терапевтические проблемы и клинические последствия / С. С. Боев, Н. Я. Доценко, В. О. Дедова [и др.] // Медицинские новости. – 2016. – № 7. – С. 8-12.

- 24.Болотова Е. В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений / Е. В. Болотова, А. В. Дудникова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 578-583. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>
- 25.Борисова Л. В. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде / Л. В. Борисова, С. А. Рукавишникова, А. С. Пушкин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 6. – С. 89-98. doi: 10.15372/SSMJ20200609
- 26.Бородина Ж. И. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж. И. Бородина, Т. М. Каменщикова, О. В. Малинин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 6, № 72. – С. 11–15. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_32651772_11309792.pdf
- 27.Будневский А. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Н. Б. Лабжания // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 123–127.
- 28.Бунин В. А. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики / В. А. Бунин, Н. С. Линькова, Е. О. Кожевникова [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 1. – С. 33-45.
- 29.Васина Л. В. Патогенетическое значение изменения относительного содержания аннексин V⁺-мононуклеаров и CD59⁺-лимфоцитов периферической крови при остром коронарном синдроме/ Л. В. Васина, А. В. Луговая, Н. Н. Петрищев [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №1. – С. 74-80.
- 30.Виткина Т. И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите / Т. И. Виткина // Здоровье. Меди-

цинская экология. Наука. – 2014. – Т. 56, № 2. – С. 70-72. URL: <http://yadi.sk/d/5LzHwcBZSaPVY>.

31. Вишневецкий А. Г. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А. Г. Вишневецкий, Е. М. Андреев, С. А. Тимошин // Демографическое обозрение. – 2016. – №1. – С. 6–34.

32. Власов А. П. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции / А. П. Власов, В. В. Васильев, Т. И. Власова [и др.] // Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 65-72.

33. Власова В. В. Современные методы исследования апоптоза с применением проточной цитофлуориметрии / В. В. Власова, Е. В. Сайдакова // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. – 2018. – Вып. 4. – С. 430-442. DOI: 10.17072/1994-9952-2018-4-430-442

34. Воронина Л. П. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца / Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 100-106.

35. Воронина Л. П. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий / Л. П. Воронина, Э. В. Кесплери, А. Х. Ахминеева [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №14. – С. 54-60.

36. Воронцова Н. Л. Эндогенная интоксикация у больных ИБС до и после коронарного шунтирования / Н. Л. Воронцова, М. В. Богданов, А. С. Головкин [и др.] // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 68-74.

37. Всемирная организация здравоохранения URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 11.02.2023).

38. Гайнитдинова В. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза: дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2016. – 247 с.

39. Галимзянов Х. М. Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца при сочетанной кардиореспираторной патологии / Х. М. Галимзянов, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 28-35.
40. Глухов А. И. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний (обзор) // А. И. Глухов, Г. К. Грызунова, Л. И. Усай [и др.] // General Reanimatology. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 79-98. DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-79-98
41. Глущенко В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56-63.
42. Голухова Е.З. Оценка персонального риска летального исхода у больного ИБС в пределах трех лет после коронарного шунтирования и коронарного стентирования / Голухова Е.З., Керен М.А., Булаева Н.И. [и др.]; Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022618358, 05.05.2022. Заявка № 2022617575 от 26.04.2022.
43. Голухова Е. З. Способ определения вероятности летального исхода на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования / Голухова Е. З., Керен М. А., Булаева Н. И. [и др.]; 17.01.2023. Заявка № 2022117158 от 24.06.2022.
44. Григорьева Н. Ю. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. В. Майорова, М. Е. Королёва [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 16-47. doi:10.26442/00403660.2019.01.000027.
45. Гудков Р. А. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии – три взгляда на сочетанную патологию // Р. А. Гудков, О. Е. Коновалов // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2015. – № 1. – С 39-45.
46. Даштаянц Г. А. Клиническая гематология: Краткое руководство для врачей / Г. А. Даштаянц – Киев: Здоров'я, 1965. – 234 с.

47. Дворецкий Л.И. Отечный синдром у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Дворецкий, С. Е. Колендо, Е. В. Сергеева // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 15-21.
48. Джугостран В., Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких / В. Джугостран, В. Антипа // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. С. 30-32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih/viewer>
49. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015 – 95 с. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/acsnstru.pdf>
50. Драпкина О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 65–69. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-65-69
51. Драпкина О. М. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, вып. 4. – С. 4-12. DOI: 10.17116/profmed20182144
52. Егорова И. Э. Молекулярные механизмы апоптоза, вовлеченные в развитие различных патологических процессов / И. Э. Егорова, В. И. Бахтаирова, А. И. Сулова // Инновационные технологии в фармации. – 2019. – № 6. – С. 107-114.
53. Закирова А. Н. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда / А. Н. Закирова, Б. Н. Гарифуллин, Н. Э. Закирова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 880-884. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-880-884.
54. Зафираки В. К. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной бо-

лезнью легких / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. М С. 48-53. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53

55. Зафираки В. К. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева, С. Г. Мирзаев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 11. – С. 24–32. DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1820

56. Зафираки, В.К. Эффективность чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца в условиях коморбидной хронической обструктивной болезни легких: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Зафираки Виталий Константинович. – Краснодар, 2018. – 255 с.

57. Золотавина М. Л. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации / М. Л. Золотавина, Е. В. Пашина // Наука и мир. – 2014. – Т. 11, № 15. – С. 38-41. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/2372231/sovremennyye-metodologicheskie-problemy-ocenki-e-ndogennoj>

58. Зуева Т. В. Коморбидность почечной и кардиальной патологии / Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 711-717. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14178>

59. Игнатова Г. Л. Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 40-44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042

60. Калинин Р. Е. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Э. А. Климентова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 79-87. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028167-75>

61. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31-35.

62. Калюжин В. В. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением / В. В. Калюжин, О. Ф. Сибирева, И. Д. Беспалова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 10. – С. 29–33.
63. Канорский С. Г. Конгресс европейского общества кардиологов (Париж, 2019): результаты важнейших клинических исследований / С. Г. Канорский // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 8, № 25. – С. 48-61.
64. Кароли Н. А. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Терапевтический архив. 2019. – Т. 91, № 3. – С. 22-26. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000061
65. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
66. Качковский М. А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина, Л. В. Дейслинг // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14331>.
67. Кесплери Э. В. Влияние стажа табакокурения на уровень белка клото у пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью / Э. В. Кесплери, А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 26-29.
68. Кинванлун И. Г. Дисфункция пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: факторы риска и двунаправленное действие системных эффектов / И. Г. Кинванлун, И. С. Сабилов, Ш. Э. Умурзаков [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – № 58. – С. 59-64.
69. Климентова Э. А. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор) / Э. А. Кли-

ментова, И. А. Сучков, А. А. Егоров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, №4. <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2020/4/1661/html>

70. Константинова Е.В. Особенности иммунного ответа и воспалительной реакции при атеротромботическом инсульте и инфаркте миокарда / Е. В. Константинова, А. Г. Кочетов, Н. А. Шостак [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – №12. – С. 48-53.

71. Корж А. Н. Кардиоренальный синдром: клиническое значение, критерии диагностики, принципы терапии / А. Н. Корж // Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины. – 2016. – № 6. – С. 36-42. <https://doi:10.15407/internalmed2016.02.036>

72. Костенко В. А. Острые и хронические коронарные синдромы. Учебное пособие для врачей / В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, А. В. Рысев [и др.] – Санкт-Петербург, 2022. – 142 с.

73. Косякова Н. И. Клинико-иммунологические особенности и ферменты энергетического обмена клеток при ХОБЛ с частыми обострениями / Н. И. Косякова, М. В. Акуленко, И. Р. Прохоренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – № 8. – С. 25-31. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13422> (дата обращения: 18.02.2023).

74. Косякова Н. И. Клинико-функциональные особенности и маркеры системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями / Н. И. Косякова, С. В. Грачев, И. Р. Прохоренко // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30725> (дата обращения: 18.02.2023).

75. Крутикова М. С. Эндогенная интоксикация при изменении функционального состояния почек у больных с циррозом печени / М. С. Крутикова, Н. В. Наумова, С. Н. Крутиков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 59-64.

76. Кубышева Н. И. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / Н. И. Кубышева, С. К.

Соодаева, Л. Б. Постникова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 708-715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715.

77. Кужелева Е. А. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению / Е. А. Кужелева, В. А. Федюнина, В. А. Александренко [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 7. – С. 431-436. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436.

78. Кузьмичев Б. Ю. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Л. П. Воронина, Д. С. Тарасочкина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, вып. 3. – С. 79-87. DOI: 10.17021/2019.14.3.79.87

79. Левченко В. А. Взаимосвязи уровня белка клото и показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией / В. А. Левченко, Е. А. Полунина, Т. В. Прокофьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С. 122.

80. Ломакин Н. В. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования / Н. В. Ломакин, Л. И. Бурячковская, А. Б. Сумароков [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 5-13. doi:10.18087/cardio.2019.10. n678.

81. Макарова Е. В. Кардиометаболический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска и механизмы коморбидности (обзор) / Е. В. Макарова, Г. Н. Варварина, В. А. Вахламов [и др.] // Медицинский альманах. – 2020. – Т. 4, № 65. – С. 6-20.

82. Малахова М. Я. Пат. RU 2061955 С1. Способ оценки эндотоксикоза / М. Я. Малахова, А. Л. Ершов, А. В. Соломенников [и др.]; 10.06.1996. Заявка №93034194/14 от 01.07.1993.

83. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // М. Я. Малахова, О. В. Зубаткина,

С. Л. Совершаева // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.
eLIBRARY ID: 41503510

84.Маргиты М. М. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в патогенезе ветряной оспы / М. М. Маргиты, М. Ю. Маржохова, С. Б. Хадзегова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 185-192. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192.

85.Митрохина Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31-38.

86.Митьковская Н. П. Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / Н. П. Митьковская, А. Ф. Пинчук, Т. П. Павлович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2015. – Т. 5, № 42. – С. 44-50.
eLIBRARY ID: 25134637

87.Мишланов В. Ю. Функциональная способность нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца / В. Ю. Мишланов, В. В. Владимирский, А. В. Туев // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 22. – С. 62-67.
[https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22\(397\)-62-67](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-62-67)

88.Мордык А. В. Клеточные тесты реактивности и эндогенной интоксикации у впервые выявленных социально сохранных больных с инфильтративным туберкулезом легких / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Т. Л. Батищева // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 219-224. doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-219-224

89.Мусихина Н. А. Биохимические маркеры воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом / Н. А. Мусихина, Т. И. Петелина, И. В. Еменева [и др.] // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 56-61. DOI: 10.15372/ATER20190305

90.Мухамбетова Г. Н. Взаимосвязи структурно-функциональных показателей миокарда с уровнем биомаркеров апоптоза у пациентов с кардиомиопатией ише-

мического генеза / Г. Н. Мухамбетова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 30. – С. 38-42.

91. Мясоедова Е. И. Ишемическая кардиомиопатия: патогенез, диагностика, прогнозирование развития: дис. ... д-ра мед. наук. – Астрахань, 2019. – 260 с.

92. Нагоев Б. С. Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы в биологических жидкостях у больных рожей / Б. С. Нагоев, М. Ю. Маржохова, М. М. Афашагова, Маржохова А.Р. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 7. – С. 41-44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredney-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey/viewer>

93. Насыбуллина А. А. Кардиопульмональные взаимоотношения: современные представления / А. А. Насыбуллина, В. М. Газизянова, Е. В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3 (88). – С. 31-34.

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

95. Наумов А. В. Индивидуализированный подход к прогнозированию осложненного течения острого инфаркта миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 25. – С. 7-11.

96. Немик Д. Б. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. Б. Немик, Г. В. Матюшин, С. А. Устюгов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 324-329. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329

97. Никитин В. А. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. М. Толстых [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61–64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66>.

98. Николайчик В. В. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Курковский [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 13-18.
99. Никольская В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме / В. А. Никольская, Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т. 26, № 65. – С. 139-145. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_25135540_39356515.pdf
100. Новикова Р. А. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактика / Р. А. Новикова, С. Е. Алексейчик, Т. А. Гончарик [и др.] // Экстренная медицина. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 229-234. eLIBRARY ID: 29120607
101. Нургалева Е. А. Роль эндотоксикоза постреанимационного периода, цитокинового профиля, уровня гликозаминогликанов в механизмах повреждения легочной ткани / Е. А. Нургалева, Д. А. Еникеев, Е. Р. Фаршатова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 90-94.
102. Овсянников Е. С. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 13-18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265.
103. Оганов Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
104. Округин С. А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С. А. Округин, Е. А. Кужелева, А. А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. С. 76-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.

105. Осетрова Н. Б. Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью / Н. Б. Осетрова, Е. С. Кублик, Е. С. Минеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 1. – С. 45-54. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-45-54
106. Островский В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В. К. Островский, Ю. М. Свитич, В. Р. Вебер // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 1983. – Т. 131, № 11. – С. 21-24.
107. Островский В. К. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких / В. К. Островский, С. В. Макаров, Д. В. Янголенко [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 73-78.
108. Остроумова О. Д. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61
109. Остроухова Э. В. Клинико-прогностическое значение исследования белка Клото при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких: дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2022. – 240 с.
110. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с. https://minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinical_protokols/%D0%9A%D0%A0157.pdf
111. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251-310. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>

112. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. С. 149-202. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449
113. Павлюченко И. И. Влияние фенотипа заболевания на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень некоторых интерлейкинов крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И. И. Павлюченко, Е. А. Коков, Л. Н. Кокова [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, вып. 6. – С. 38-41. DOI: 10.17816/PED8638-41
114. Панасенкова Ю. С. Показатели окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различной степени тяжести в стадии обострения / Ю. С. Панасенкова, И. И. Павлюченко, Е. А. Коков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – Том 4, вып. 153. – С. 106-109. <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/372/373>
115. Пашина Е. В. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке / Е. В. Пашина, М. Л. Золотавина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437> (дата обращения: 09.12.2021).
116. Пащенко И. Г. Оценка функционального состояния лейкоцитов крови, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных нестабильной стенокардией / И. Г. Пащенко, И. Г. Щербакова, Камнев М. С. [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 55-65. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-funktsionalnogo-sostoyaniya-leykotsitov-krovi-sistemy-perekisnogo-okisleniya-lipidov-i-antioksidantnoy-zaschity-u-bolnyh/viewer>
117. Петросян Л. Б. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация / Л. Б. Петросян, А. В. Цимбалистов, Т. А. Лопушанская [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 3. – С. 379-392. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_36423971_32834756.pdf

118. Пинегина Н. В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 1 / Н. В. Пинегина // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 128-135. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.03
119. Полунина О. С. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 120, № 5. – С. 54-56.
120. Полунина О. С. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 74-80.
121. Полунина О. С. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа / О. С. Полунина, Т. А. Уклистая, Е. А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, вып. 2. – С.90=96. DOI: 10.17021/2018.13.2.90.96.
122. Полунина О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Михайлова, И. А. Кудряшева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 32-33.
123. Полюхович Ю. И. Нарушение функции почек и кардиоваскулярная патология. Часть 1. Факторы риска ремоделирования миокарда / Ю. И. Полюхович, В. М. Пырочкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 17-20.
124. Полюхович Ю. И. Нарушение функции почек и кардиоваскулярная патология. Часть 2. Нефротический синдром как фактор поражения сердечно-сосудистой системы: кардионефропротекция / Ю. И. Полюхович, В. М. Пырочкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 13-16.

125. Потешкина Н. Г. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты / Н. Г. Потешкина, А. А. Трошина, С. К. Аджигайтанова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 875-880.
126. Провоторов В. М. Провоспалительные цитокины при сочетании ИБС и ХОБЛ / В. М. Провоторов, А. В. Будневский, Г. Г. Семенкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 2. – С. 5–9.
127. Путилина М. В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике / М. В. Путилина // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 71-79. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnyy-patsient-v-realnoy-klinicheskoy-praktike/viewer>
128. Рагозина Е. Ю. Оценка выраженности и прогностической значимости системной воспалительной реакции у больных острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2015. – 24 с. <file:///C:/Users/%D0%A2%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F%D0%BD%D0%B0/Downloads/autoref-otsenka-vyrazhennosti-i-prognosticheskoi-znachimosti-sistemnoi-vospalitelnoi-reaktsii-u-boln.pdf>
129. Распопина Н.А. Роль В-лимфоцитов в воспалении при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме / Н. А. Распопина, Е. Г. Шуганов, Ж. М. Салмаси, [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 6. – С. 729-734. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-729-734
130. Рубаненко О. А. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, А. О. Рубаненко, Ю. В. Щукин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 72–79.
131. Рубцов Г. К. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза / Г. К. Рубцов, Н. В. Безручко, Д. Г. Садовникова [и др.] // Вопросы биоло-

гической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 2. – С. 041-047.
eLIBRARY ID: 18812512

132. Сакович А. Р. Оценка интоксикации у пациентов с острым гнойным синуситом при помощи расширенного лейкоцитарного индекса интоксикации / А. Р. Сакович, А. Б. Перминов // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – Т. 4, № 04. – С. 151-152.

133. Салахов Е. К. Эндогенная интоксикация при различных способах хирургических вмешательств у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости // Е. К. Салахов, А. П. Власов, О. В. Маркин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 3, № 81. – С. 21-26.

134. Саркисов К. А. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы / К.А. Саркисов, О. С. Полунина, Е. А. Брагин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 100-102.

135. Сваровская А. В. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование / А. В. Сваровская, А. Т. Тепляков, А. М. Гусакова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 8. – С. 98-105.

136. Севостьянова Е. В. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике / Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев, В. Я. Поляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 162-170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>

137. Севостьянова И. В. Гомоцистеинемия у пациентов с кардиореспираторной патологией / И. В. Севостьянова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. – 2018. – С. 173-175.

138. Сергеев Е. А. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной бо-

лезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования / Е. А. Сергеев, Б. И. Гельцер, С. М. Х. Саид Шох [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021 – № 80. – С. 8-17. doi:10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.

139. Скородумова Е. А. Особенности госпитального течения и отдаленных исходов у больных с инфарктом миокарда и кардиоренальными синдромами: дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2016. – 43 с.

140. Слатова Л. Н. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2017. – 24 с.
file:///C:/Users/%D0%A2%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F%D0%BD%D0%B0/Downloads/autoref-prognozirovanie-razvitiya-serdechno-sosudistykh-oslozhnenii-u-patsientov-s-infarktom-miokard.pdf

141. Соколов Д. А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) / Д. А. Соколов, М. А. Каграманян, И. А. Козлов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 14-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22

142. Сперанский И. И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Здоровье Украины. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 51-57.

143. Стрельникова М. В. Взаимосвязь воспаления и окислительного стресса с тяжестью острого коронарного синдрома у мужчин / М. В. Стрельникова, А. В. Синеглазова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3. DOI: 10.17513/spno.29803

144. Стрельникова М. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при остром коронарном синдроме у мужчин / М. В. Стрельникова, А. В. Си-

неглазова, В. А. Сумеркина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=27957>. (дата обращения: 15.05.2020)

145. Сумарокова А. В. Оценка метаболизма по уровню низко- и среднемолекулярных веществ у женщин Архангельской области / А. В. Сумарокова, Н. А. Белякова // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2013. – № 2. – С. 71-77. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20291253_66336190.pdf

146. Трушина Е.Ю. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 89-98. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98

147. Уклистая Т. А. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии / Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Е. А. Полунина [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2017. – № 4. – С. 12-18.

148. Уклистая Т. А. Анализ показателей вариабельности ритма сердца и доплерокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем / Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Е. А. Полунина // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 11-17

149. Усаченко Ю. В. Маркеры эндогенной интоксикации у больных острой крапивницей и ангиоотекотом / Ю. В. Усаченко, С. Н. Крутиков, А. М. Кацев [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 109–113. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-ostroy-krapivnitsey-i-angiootekom/viewer>

150. Филиппова М. О. Анализ показателей белкового и липидного оксидативного стресса у больных фибрилляцией предсердий в сочетании и без стенокардии

напряжения / М. О. Филиппова, А. Х. Ахминеева, Д. С. Тарасочкина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 51-58.

151. Хадарцев А. А. Многофакторный статистический анализ общей заболеваемости болезнями системы кровообращения в Российской Федерации / А. А. Хадарцев, В. А. Хромушин, К. Ю. Китанина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – №2. – С. 77-83. URL:<http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2021-2/1-12.pdf>.

152. Хажиева Е. А. Клинико-диагностическое значение гематологических индексов при оценке ишемической болезни сердца / Е. А.Хажиева, Э. В. Шарипова, А. З. Даутова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3. – С. 115. doi: 10.17513/spno.29835

153. Хлынова О. В. Инфаркт миокарда и коморбидность у пациентов молодого и среднего возраста: опыт регионального сосудистого центра / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, М. А. Зубова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 2. – С. 206-215. DOI 10.18413/2687-0940-2020-43-2-206-215.

154. Хлынова О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, Н. И. Абгарян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 155-160.

155. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс] – URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

156. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года) . – 2018. – 76 с. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf

157. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр каждые 3 года). – 91 с. https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

158. Хусаинова Л. Н. Клеточные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме / Л. Н. Хусаинова, Э. Р. Смакаева, Р. И. Садикова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 78-81.
159. Циванюк М. М. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST / М. М. Циванюк, Б. И. Гельцер, К. И. Шахгельдян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 50-79. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079. EDN ADACCL
160. Чаленко В. В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В. В. Чаленко, Ф. Х. Кутушев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1990. – Т. 144, № 4. – С. 3-8.
161. Чаулин А. М. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Т. В. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172-177. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>
162. Чаулин А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 2539. doi:10.15829/1728-8800-2021-2539
163. Чаулин А. М. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы) // А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 26-34. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-26-34>
164. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) (текст доступен в электронной версии // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 107-138. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138).
165. Чичкова М. А. Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и

старческого возраста // М. А. Чичкова, Б. Г. Завьялов, Ю. М. Чичков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 101-107.

166. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>

167. Шаленкова М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – №11. – С. 14-20.

168. Шамес Д. В. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов / Д. В. Шамес, А. С. Галявич, З. М. Галеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 54-59. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-54-59>

169. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Гострі та невідкладі стани у практиці лікаря. – 2011. – Т. 1, № 25.

170. Шендеров Б. А. Роль эндогенных и микробных газовых молекул в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы / Б. А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – Т. 5, № 69. – С. 58-65.

171. Шишкина Е. А. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Туев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. С. 3909. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3909>

172. Шишкина Е. А. Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клиничко-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза: : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2020. – 47 с. Режим доступа: https://www.pisma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=299&cf_id=56

173. Шишкина Е. А. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. Б. Черемных // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29
174. Шишкина Е. А. Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных инфарктом миокарда // Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Туев // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 7, № 190. – С. 26-31.
175. Шишкина Е. А. Прогностическое значение анемии у больных инфарктом миокарда трудоспособного возраста / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Агафонов // Дневник казанской медицинской школы. – 2020. – № 4 (30). – С. 4-10.
176. Шолкова М. В. Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 59, вып. 1. – С.20-24. <https://cyberleninka.ru/article/n/pleyotropnye-effekty-atorvastatina-u-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-vliyanie-na-pokazateli-oksidativnogo/viewer>
177. Щербак В. А. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей с хроническим гастродуоденитом / В. А. Щербак, А. В. Цапп // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 15-20.
178. Эделев Н. С. Анализ веществ низкой и средней молекулярной массы для дифференциальной диагностики смерти в результате острого мелкоочагового инфаркта миокарда и других форм патологии сердца / Н. С. Эделев, Л. М. Обухова, И. С. Эделев [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. – Т. 60, № 2. – С. 7-10.
179. Эфендиев А. М. Прогностическая значимость факторов апоптоза и оксидативного стресса при хронической сердечной недостаточности / А. М. Эфендиев, Ф. И. Мамедова, Г. И. Азизова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Ир-

- кутск). – 2018. – №2. – С. 13-16. <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-faktorov-apoptoza-i-oksidativnogo-stressa-pri-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti/viewer>
180. Юрьева Э. А. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 22-25.
181. Явелов И. С. Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях: обзор публикаций / И. С. Явелов // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 39-53.
182. Якушева Э. В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 132-134.
183. Abrahan L. L. 4th. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis / L. L. 4th Abrahan, J. D. A. Ramos, E. L. Cunanan [et al.] // *Cardiol Res.* – 2018. – Vol. 9, № 3. Vol. P. 144-152. doi:10.14740/cr732w
184. Aisanov Z. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients / Z. Aisanov, N. Khaltayev // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 2791-2802. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.60>.
185. Albano G. D. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases / G. D. Albano, R. P. Gagliardo, A. M. Montalbano [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 2237. doi: 10.3390/antiox11112237.
186. Andersson Ch. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right-sided heart failure: A danish nationwide registry-based study / Ch. Andersson, P. W. Hansen, I. E. Steffensen [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2019. – № 63. – P. 56-61.

187. André S. COPD and Cardiovascular Disease. GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica / S. André, B. Conde, E. Fragoso [et al.] // *Pulmonology*. – 2019. – Vol. 25, № 3. P. 168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
188. Aoki T. Influence of chronic kidney disease and worsening renal function on clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / T. Aoki, I. Hideki, T. Akihito // *Clin Exp Nephrol* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 182-188. doi: 10.1007/s10157-018-1622-y. Epub 2018 Sep 14.
189. Austin V. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? / V. Austin, P. J. Crack, S. Bozinovski [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2016. – Vol. 130, № 13. Vol. P. 1039-1050. <https://doi.org/10.1042/CS20160043>.
190. Bafadhel M. Are COPD and cardiovascular disease fundamentally intertwined? / M. Bafadhel, R. E. K. Russell // *Eur Respir J*. – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 1307-1309. <https://doi.org/10.1183/13993003.00399-2016>.
191. Barnes P. J. Senescence in COPD and its comorbidities / P. J. Barnes // *Annu Rev Physiol*. – 2017. – № 79. P. 517-539. <https://doi.org/10.1146/annurevphysiol-022516-034314>.
192. Batista T. R. Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors / T. R. Batista, R. C. Figueiredo, D. R. A. Rios // *Rev. Assoc. Med. Bras*. – 2018. – Vol. 64, № 6. – P. 554-559. DOI: 10.1590/1806-9282.64.06.554.
193. Bazargan M. Chronic Respiratory Disease and Health-Related Quality of Life of African American Older Adults in an Economically Disadvantaged Area of Los Angeles / M. Bazargan, J. L. Smith, P. Robinson [et al.] // *Environ. Res. Public. Health*. – 2019. – Vol. 16, № 10. P. 1756. doi:10.3390/ijerph16101756.
194. Bertoletti L. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD / L. Bertoletti, S. Quenet, P. Mismetti [et al] // *Eur. Respir. J*. – 2012. – Vol. 39 – P. 862-868.
195. Boiko O. Features of Kidney Function in Patients With Comorbidity of Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / O. Boiko, V. Rodionova, L.

- Shevchenko // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. e31828. doi: 10.7759/cureus.31828. eCollection 2022 Nov
196. Brassington K. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2019. – Vol. 133, № 7. P. 885-904. doi: 10.1042/CS20180316. Print 2019 Apr 15.
197. Campo G. Impact of COPD on long-term outcome after STsegment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention / G. Campo, P. Guastaroba, A. Marzocchi [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144, № 3. Vol. P. 750-757.
198. Canivell S. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome / S. Canivell, O. Muller, B. Gencer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195174.
199. Chen S. Correlation Between Extended Leukocyte Differential Count and Coronary Artery Disease / S. Chen, S. Zhang, H. Luan [et al.] // *Cardiovasc Pharmacol*. – 2018 – Vol. 71, № 6. – P. 359-366. doi: 10.1097/FJC.0000000000000582.
200. Collet J. ESC Scientific Document Group, ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al] // *European Heart Journal*. – 2021 – Vol. 42, № 14. – P. 1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
201. Corsonello A. Chronic kidney disease: a likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Corsonello, F. Aucella, C. Pedone [et al] // *Geriatr Gerontol Int*. – 2017. – № 17. – P. 1770-1788.
202. D'Arcy M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy / M. S. D'Arcy // *Cell biology international*. – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 582-592.

203. Dai W. Baseline Levels of Serum High Sensitivity C Reactive Protein and Lipids in Predicting the Residual Risk of Cardiovascular Events in Chinese Population With Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Cohort Study / W. Dai, Z. Zhang, S. Zhao // *Lipids in health and disease*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 273.
204. Dailah H. Gh. Therapeutic Potential of Small Molecules Targeting Oxidative Stress in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Comprehensive Review / H. Gh. Dailah // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 17. – P. 5542. doi: 10.3390/molecules27175542.
205. D'Ascenzo F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients / F. D'Ascenzo, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti [et al] // *Contemp. Clin. Trials*. – 2012. – Vol. 33, № 3 – P. 507-514. DOI: 10.1016/j.cct.2012.01.001
206. Dong Y. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease / Y. Dong, H. Chen, J. Gao [et al] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2019. – № 136. – P. 27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001. Epub 2019 Sep 7.
207. Durmus G. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery / G. Durm, E. Belen, M. M. Can // *Heart Lung*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 243-247. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.01.005>
208. Faner R. ECLIPSE Study Investigators. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers / R. Faner, R. Tal-Singer, J. H. Riley [et al] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 7. – P. 666-672. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204778>.
209. Franklin B. A. Air pollution and cardiovascular disease / B. A. Franklin, R. Brook, C. Arden Pope // *Curr. Probl. Cardiol*. – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 207-238.
210. Fumagalli G. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units / G. Fumagalli, F. Fabiani, S. Forte [et al] // *Multidiscip. Respir. Med*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 28.

211. Ganjali S. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases / S. Ganjali, A. M. Jr. Gotto, M. Ruscica [et al] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233, № 12. – P. 9237-9246. doi: 10.1002/jcp.27028. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30076716
212. Gao H. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease / H. Gao, S. Liu // *Life Sci.* – 2017. – Vol. 15, № 185. – P. 23-29. <https://doi:10.1016/j.lfs.2017.07.027>
213. Gauss S. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification / S. Gauss, L. Klinghammer, A. Steinhoff [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2015. – Vol. 64, № 5. – P. 313-319.
214. Geovanini G. R. Atherosclerosis and Inflammation: Overview and Updates / G. R. Geovanini, P. Libby // *Clinical science.* – 2018. – Vol. 132, № 12. – P. 1243-1252.
215. Giezeman M. Comorbid Heart Disease in Patients with COPD is Associated with Increased Hospitalization and Mortality – A 15-Year Follow-Up / M. Giezeman, J. Sundh, A. Athlin [et al] // *Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2023 – № 18. P. 11-21. doi: 10.2147/COPD.S378979. eCollection 2023.
216. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD [Electronics Resource], 2022 URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Accessed November 9, 2022. (дата обращения: 11.02.2023).
217. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised, 2018. – 142 с. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
218. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020 [Electronics Resource], 2020. www.goldcopd.com. (URL: <http://www.goldcopd.com>) (дата обращения: 11.02.2023).

219. Hall M. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort / M. Hall, T. Dondo, A. Yan [et al] // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. e1002501.
220. Haybar H. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? / H. Haybar, S. M. S. Pezeshki, N. Saki [et al] // *Exp Mol Pathol.* – 2019. – № 110. – P. 104267. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104267.
221. Hong Y. The Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography / Y. Hong, M. M. Graham, D. Southern [et al.] // *Journal COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* // 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 66-71. Download citation <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1566894>.
222. Hsu I-L. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus / I-L. Hsu, Ch-L. Lu, Ch-Ch. Li [et al] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2018. – № 138. – P. 66-74. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.037>.
223. Ibanez B. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al] // *Eur. Heart J.* – 2018. – № 39. – P. 119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
224. Jernberg T. Cardiovascular risk in postmyocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of longterm perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 19. – P. 1163-1170.
225. Judkins M. P. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic / M. P. Judkins // *Radiology.* – 1967. – Vol. 89, № 5. – P. 815-824.
226. Karabağ Y. Relationship Between C-reactive Protein/Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients With Stable Angina Pectoris / Y. Karabağ, M. Çağdaş, I. Rencuzogullari [et al.] // *Journal of clinical laboratory analysis.* – 2018. –

Vol. 32, № 7. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.22457>. (дата обращения: 18.02.2023)

227. Knuuti J. ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – P. 1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

228. Korshunova A.Y. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) / A. Y. Korshunova, M. L. Blagonravov, E. V. Neborak [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47, № 1. P. – 23-36. doi:10.3892/ijmm.2020.4781. Epub 2020 Nov 4.

229. Koseoglu H. I. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study / H. I. Koseoglu, A. C. Pazarli, A. Kanbay [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 139-44. doi:10.1177/1076029616677803.

230. Kostikas K. Adequacy of therapy for people with both COPD and heart failure in the UK: historical cohort study / K. Kostikas, C. K. Rhee, J. R. Hurst [et al.] // *Pragmat Obs Res.* – 2020. – № 11. – P. 55-66. <https://doi.org/10.2147/POR.S250451>

231. Kunisaki K. M. SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial / K. M. Kunisaki, M. T. Dransfield, J. A. Anderson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018 – Vol. 198, № 1. – P. 51-57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>

232. Larmann J. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery / J. Larmann, J. Handke, A. S. Scholz [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2020. – № 20. – P. 230-239. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6>.

233. Lenferink A. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: a randomised controlled trial / A. Lenferink, J. Palen, P. Valk Effing *European Respiratory Journal*. – 2019 – № 54. P. 1802134; DOI: 10.1183/13993003.02134.
234. Li J. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. Li, S. K. Agarwal, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 9. – P. 971-80.
235. Liping H. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies / H. Liping, T. Xinyi, L. Wenhua // *Heart*. – 2010. – № 96. – P. 339-346.
236. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265-275.
237. Lubrano V. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease / V. Lubrano, S. Balzan // *World J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 21-32.
238. Maclay J. D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J. D. Maclay, W. MacNee // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, № 3. – P. 798-807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
239. Members T. F. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / T. F. Members, G. Montalescot, U. Sechtem [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
240. Mo R. Nicotine promotes chronic obstructive pulmonary disease via inducing pyroptosis activation in bronchial epithelial cells / R. Mo, J. Zhang, Y. Chen [et al.] // *Mol Med Rep*. – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 92. doi: 10.3892/mmr.2022.12608. Epub 2022 Jan 21.
241. Morgan A. D. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A. D. Morgan, R. Zakeri, J. K. Quint // *Ther Adv Respir Dis*. – 2018. – № 12. – P. 1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524

242. Mukai H. Lung dysfunction and mortality in patients with chronic kidney disease / H. Mukai, P. Ming, B. Lindholm [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – № 43. P. 522-535.
243. Nikitin V. A. Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease / V. A. Nikitin, L. V. Vasilieva, E. M. Tolstykh [et al.] // *Tuberkulez i bolezni legkih.* – 2017. – Vol. 95, № 6. – P. 61-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66>. 64.
244. Niu X. Risk stratification based on components of the complete blood count in patients with acute coronary syndrome: A classification and regression tree analysis / X. Niu, G. Liu, L. Huo [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2838. doi: 10.1038/s41598-018-21139-w
245. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease / K. Onishi // *J Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.001>.
246. Ozgeyik M. Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study // M. Ozgeyik, M. O. Ozgeyik // *Kardiologija.* – 2021. – Vol. 61, № 7. – P. 60-67. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1637.
247. Pirina P. COPD-HF Study Group. Treatment of COPD and COPDheart failure comorbidity in primary care in different stages of the disease / P. Pirina, E. Zinellu, M. Martinetti [et al.] // *Prim Health Care Res Dev.* – 2020. – № 21. – P. e16. <https://doi.org/10.1017/S1463423620000079>.
248. Plakht Y. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: age-related differences. Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project / Y. Plakht, A. Shiyovich, H. J. Gilutz // *Cardiol.* – 2015; Vol. 65, № 3. – P. 216-223. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.06.001
249. Qiu Z. Relationship between platelet to lymphocyte ratio and stable coronary artery disease: meta-analysis of observational studies / Z. Qiu, Y. Jiang, X. Jiang [et al.] // *Angiology.* – 2020. – P. 000331972094381. doi:10.1177/0003319720943810

250. Rabe K. F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K. F. Rabe, J. R. Hurst, S. Suissa // *Eur Respir Rev.* – 2018. – Vol. 27, № 149. – P. 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>.
251. Rabe K. F. Treating COPD – The TORCH Trial, P Values, and the Dodo / K. F. Rabe // *New Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356, № 8. – P. 851-854. <https://doi.org/10.1056/NEJMe068307>.
252. Rasputina L. V. Life quality parameters in patients with combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease / L. V. Rasputina, D. V. Didenko, M. V. Ovcharuk // *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960).* – 2018. – Vol. 71, № 8. – P. 1560-1565.
253. Reyes C. Association Between Serum Ferritin and Acute Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study / C. Reyes, N. A. Pons, C. R. Reñones [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 293. – P. 69-74.
254. Rodrigo E. Clinical-genetic approach to assessing cardiovascular risk in patients with CKD / E. Rodrigo, G. Fernandez-Fresnedo, P. Barreda [et al.] // *Clinical Kidney Journal.* – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 672-678. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx039>
255. Roffi M. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
256. Samy N. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease / N. Samy, A. El-Maksoud, A. Khayyal [et al.] // *New York Science J.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 25-32.
257. Sauler M. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis / M. Sauler, I. S. Bazan, P. J. Lee // *Annu Rev Physiol.* – 2019. – № 81. – P. 375-402. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320. Epub 2018 Nov 28.

258. Schellings D. A. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores / D. A. Schellings, A. Adiyaman, J. E. Dambrink [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – № 12. – P. 471-476. DOI: 10.2147/VHRM.S117204
259. Sehoon P. Kidney function and obstructive lung disease: a bidirectional Mendelian randomisation study / P. Sehoon, L. Soojin, K. Yaerim [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58, № 6. Vol. P. 2100848. doi: 10.1183/13993003.00848-2021.
260. Shahzad S. Elevated DNA Damage, Oxidative Stress, and Impaired Response Defense System Inflicted in Patients with Myocardial Infarction / S. Shahzad, A. Hasan, A. F. Faizy [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 780-789.
261. Shaw J. G. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J. G. Shaw, A. Vaughan, A. G. Dent [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 1532-1547.
262. Singh S. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Singh, S. K. Verma, S. Kumar [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2017. – Vol. 85, № 2. – P. 130-137. doi: 10.1111/sji.12498.
263. Song Q. The role of cigarette smoke-induced pulmonary vascular endothelial cell apoptosis in COPD / Q. Song, P. Chen, X. M. Liu // *Respir Res.* – 2021 – Vol. 22, № 1. – P. 39. doi: 10.1186/s12931-021-01630-1.
264. Sorino C. When kidneys and lungs suffer together / C. Sorino, N. Scichilone, C. Pedone [et al.] // *J Nephrol.* – 2020 – Vol. 33, № 1. – P. 187. doi: 10.1007/s40620-019-00643-w.
265. Stefan M. S. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study / M. S. Stefan, R. R. Bannuru, D. Lessard [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, № 6. – P. 1441-1448.
266. Sucato V. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management / V. Sucato, G. Testa, S.

- Puglisi [et al.] // *J Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 444-451. doi:10.1016/j.jjcc.2021.01.001.
267. Suzuki N. Association among chronic kidney disease, airflow limitation, and mortality in a community-based population: the Yamagata (Takahata) study / N. Suzuki, E. Matsuki, A. Araumi [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10. – P. 5570.
268. Teringova E. Apoptosis in ischemic heart disease / E. Teringova, P. J. Tousek // *Transl Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 87. DOI: 10.1186/s12967-017-1191-y.
269. Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 40, № 3. – P. 237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
270. Tikhaze A. K. Indicator Characterizing Carbonyl-Dependent Modification of Erythrocytic Superoxydismutase as a Biochemical Marker of Oxidative Stress in Coronary Heart Disease / A K Tikhaze, V. Ya. Kosach, V. Z. Lankin [et al.] // *Kardiologia.* – 2020. – Vol. 60, № 5. – P. 2019. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1019.
271. Turak O. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis / O. Turak, F. Ozcan, A. Isleyen [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – № 110. – P. 1405-1410. doi:10.1016/j.
272. Urbanowicz T. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery / T. Urbanowicz, M. Michalak, A. Olasińska-Wiśniewska [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 124. doi:10.3390/cells11071124.
273. Vanfleteren L. E. Does COPD stand for «COMorbidity with Pulmonary Disease»? / L. E. Vanfleteren // *European Respiratory Journal.* – 2015 – № 45: – P. 14-17. DOI:10.1183/09031936.00148014
274. Vanhaverbeke M. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up / M. Vanhaverbeke, D. Veltman, N. Pattyn [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41. – P. 1201-1206.
275. Wang W. The neutrophil-lymphocyte ratio to predict poor prognosis of critical acute myocardial infarction patients: a retrospective cohort study // W. Wang, L. Liu, Z.

- Ning [et al.] // *Biochem Med (Zagreb)*. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 010702. doi: 10.11613/BM.2023.010702. Epub 2022 Dec 15.
276. Wang X. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction / X. Wang, Z. Guo, Z. Ding [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 9. – P. e008024.
277. Wereski R. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction / R. Wereski, D. M Kimenai, A. Bularga // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 2. – P. 127-135. doi: 10.1093/eurheartj/ehab581.
278. Worth H. The «real-life» COPD patient in Germany: The DACCORD study / H. Worth, R. Buhl, C. P. Criée [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 111. – P. 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.010>
279. Wu X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database / X. Wu, Q. Luo, Z. Su [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. e053548. doi:10.1136/bmjopen-2021-053548.
280. Xi J. The blood monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) is a possible marker of carotid artery plaque / J. Xi, S. Men, J. Nan [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 130. doi: 10.1186/s12944-022-01741-8.PMID: 36463176
281. Yang Y-L. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease / Y-L. Yang, C-H. Wu, P-F. Hsu [et al.] // *European journal of clinical investigation.* – 2020. – P. e13230. doi:10.1111/eci.13230.
282. Zhou D. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome / D. Zhou, Z. Wan, Y. Fan [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 995-1001. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174
283. Zinellu E. Reliability and Usefulness of Different Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E. Zinellu, A. Zinellu, A. G Fois [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – № 14. – 4982324. doi: 10.1155/2020/4982324.

284. Zuin M. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction / M. Zuin, G. Rigatelli, C. Picariello [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 565-571.
DOI: 10.1016/j.carrev.2017.05.007