

*На правах рукописи*

**КУЗЬМИЧЕВ Богдан Юрьевич**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

14.01.04 – Внутренние болезни

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

**АСТРАХАНЬ – 2021**

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

**Научный руководитель:**

**ПОЛУНИНА Екатерина Андреевна**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

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

**ОСИПОВА Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится «\_\_\_» апреля 2021 г. в \_\_\_ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Во всем мире сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 году в мире от ишемической болезни сердца (ИБС) умерло 7,4 миллиона человек. По оценкам, к 2030 году в мире от ССЗ умрет 23,6 миллиона человек. По прогнозам, они останутся главной причиной смертности и в дальнейшем. Наиболее распространенной формой ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), доля которого в смертности составляет более 15% каждый год [Benjamin E.J. et al., 2017; Олимзода Н.Х. и соавт., 2018; Герасимов А.А. и соавт., 2019; Осипова О.А. и соавт., 2019; Скородумова Е.Г. и соавт., 2019].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) в настоящее время является четвертой причиной смертности в мире, на которую ежегодно приходится более 3 миллионов смертей [WHO 2018]. Общеизвестно, что, у пациентов с ХОБЛ часто развиваются сопутствующие ССЗ [Скотников А.С. и соавт., 2015; Будневский А.В. и соавт., 2016; Гуревич М.А. и соавт., 2016]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск острых сердечно - сосудистых событий, и около 30% летальных исходов обусловлено именно ССЗ [Будневский А.В. и соавт., 2016; Гуревич М.А. и соавт., 2016; Кароли Н.А. и соавт., 2019]. Ярким примером сочетания ХОБЛ с ССЗ является развитие ИМ на фоне ХОБЛ [Ермаков Г.И. 2017; Полунина О.С. и соавт., 2018].

Ведение пациентов с кардиопульмональной коморбидностью – ИМ на фоне ХОБЛ является крайне сложным, ввиду взаимоотношающегося влияния двух нозологий, увеличения риска развития осложнений ИМ, ухудшения качества жизни, неблагоприятного прогноза и т.д. [Ахминеева А.Х. и соавт., 2015; Kunisaki K.M. et al., 2018; Кароли Н.А. и соавт., 2019].

Данная работа будет способствовать снижению частоты повторных госпитализаций, эффективному распределению ресурсов среди групп риска, заблаговременному выявлению

предикторов развития неблагоприятных исходов ИМ на фоне ХОБЛ. Таким образом, все вышеизложенное подтверждает актуальность и необходимость проведения данного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Прогнозирование осложнений при ИМ хорошо освещено как в зарубежной, так и в российской литературе [Гайнитдинова В.В. 2016; Sager H.V. et al., 2016; Димова Е.И. 2019].

Однако, вследствие возрастающей распространенности, увеличения количества осложнений, небольшому объему достоверных научных данных о проблеме, наибольший интерес представляет изучение прогнозирования осложнений ИМ при кардиореспираторной коморбидности - ИМ на фоне ХОБЛ [Поликутина О.М. 2016; Намитоков А.М. 2017]. Значимый вклад в изучение проблем коморбидности ИМ на фоне ХОБЛ, взаимного отягощения заболеваний, структурных изменений сердца и лёгких внесли такие учёные как: Дворецкий А.Л. (2012); Чучалин А.Г. (2013); Авдеев С.Н. (2015); Ахминеева А.Х (2015); Гайнитдинова В.В. (2016); Вёрткин А.Л. (2017); Полунина О.С. (2018); Кароли Н.А. (2019); и др. Исследователи показали, что ХОБЛ является заболеванием, сопровождающимся не только снижением экспираторной функции легких, но и наличием системных проявлений. Увеличение распространенности самой значимой коморбидной патологии – ИБС и ХОБЛ – связано с наличием общих факторов риска и патофизиологических механизмов. Данная коморбидность способствует взаимному отягощению, преобладанию астматического варианта клинического течения ИМ, увеличению риска развития осложнений ИМ и негативно влияет на тактику лечения. В ранее выполненных исследованиях была оценена ассоциация ХОБЛ с ССЗ, тем не менее, точные механизмы формирования неблагоприятного прогноза ИМ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ не вполне ясны [Сурунович Ю.Н. 2017; Гельцер Б.И. и соавт., 2018].

Такой маркер, как гомоцистеин (ГЦ) зарекомендовал себя как фактор риска развития ССЗ, старческого слабоумия,

заболеваний легочной системы, системного атеросклероза и т.д. и является перспективным в дальнейшем изучении при ИМ на фоне ХОБЛ [He Y et al., 2017; Кулик Е.Г. и соавт., 2018; Севостьянова И.В. и соавт., 2018].

Перспективным является фенотипирование ХОБЛ. В современной литературе имеются работы, посвящённые фенотипам ХОБЛ, однако практически не проводилось исследований фенотипирования именно пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ. Предполагается, что такой подход поможет спрогнозировать течение ИМ на фоне ХОБЛ, а также усовершенствовать диагностические и лечебные мероприятия у таких пациентов с разными фенотипами ХОБЛ.

**Цель исследования.** Повысить эффективность прогнозирования риска развития сердечно - сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-функциональную характеристику у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами.

2. Определить и проанализировать уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами.

3. Исследовать частоту встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами.

4. Изучить частоту осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными ее фенотипами.

5. Методом бинарной логистической регрессии разработать алгоритм прогнозирования неблагоприятного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких в зависимости от различных ее фенотипов.

### **Научная новизна исследования**

По результатам проделанной работы, изучена и проанализирована клиничко-функциональная характеристика у пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ.

В результате проведенного исследования, определен и проанализирован уровень плазменного ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами. Исследована частота встречаемости нормогомоцистеинемии (НГЦ) и гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от различных фенотипов. Изучена частота осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Разработан и предложен алгоритм прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) в течение последующих 12 дней у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от различных фенотипов, с учётом уровней ГЦ в сочетании с клиническими показателями.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от различных фенотипов. Предложенный алгоритм прогнозирования на этапе стационарного лечения пациента с ИМ определит дополнительные индивидуальные риски годовичных неблагоприятных исходов. Исследование уровня плазменного ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами, а также оценка его прогностической значимости расширяет представления о механизмах развития и прогрессирования ИМ, создавая дополнительные возможности для разработки профилактических мероприятий, выбора тактики лечения пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Это, в свою очередь, будет способствовать, улучшению прогноза, снижению частоты госпитализаций и сроков пребывания пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Полученные в результате исследования данные и разработанные нами практические рекомендации могут быть

использованы в практической работе терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, а также для обучения студентов и ординаторов медицинских ВУЗов.

### **Методология и методы исследования**

В качестве методологической основы диссертационного исследования применялись методы научного познания с использованием системного подхода, основанного на принципах доказательной медицины. Теоретической основой работы являются научные труды российских и зарубежных авторов в области изучения теоретических и прикладных вопросов коморбидной патологии и определения прогноза у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, на основании анализа и обобщения которых были сформулированы цель и задачи исследования. Методологическую основу работы составляют подходы доказательной медицины, в соответствии с которыми спланирован дизайн проспективного когортного исследования. При проведении исследования и обработке материала были использованы общенаучные методы (анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные (физикальные, инструментальные и лабораторные исследования, статистические).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлена наибольшая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), остро го нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стенокардии, перенесенного в прошлом Q и не Q ИМ, осложненного ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. Наибольшая частота встречаемости таких симптомов как: ангинозная боль, тошнота/рвота, утомляемость, тахикардия, кашель, была отмечена среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом.

2. При ИМ на фоне ХОБЛ наблюдалось наибольшее повышение уровня ГЦ в плазме крови, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

3. Установлена высокая частота встречаемости патологически измененных уровней ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

4. Наибольшее количество осложнений наблюдалось среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ.

5. Полученное на основе модели регрессионного анализа уравнение регрессии позволяет прогнозировать риск развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого экспериментального материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных. Достоверность полученных в диссертационном исследовании данных определяются дизайном одномоментного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования были внедрены в практическую работу кардиологического отделения №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ.

Ряд теоретических положений и выводов исследования используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии, медицинской реабилитации и кардиологии ФПО, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

## **Связь работы с планом научных исследований**

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

## **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация выполнена на 137 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 4-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 18 таблицами, 3 рисунками и 4 клиническими примерами. Список литературы содержит 203 источника, из них 111 – отечественных и 92 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Клиническое исследование было выполнено на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета (зав. кафедрой - д.м.н., проф. О.С. Полунина) ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. О. А. Башкина) на базе Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 18 октября 2016 г., протокол №3). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. От всех пациентов и

лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании. Всего было обследовано 188 человек, из них в группу контроля вошли 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона. Все обследуемые были разделены на три группы: первая группа (основная) – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (n=88), вторая группа (сравнения) – пациенты с ИМ без ХОБЛ (n=50), третья группа (контроль) – 50 соматически здоровых добровольцев, проживающих в г. Астрахань и Астраханской области (n=50). Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ были разделены на 4 подгруппы в зависимости от фенотипа ХОБЛ: первая подгруппа – пациенты с эмфизематозным фенотипом (n=25), вторая подгруппа – пациенты с бронхитическим фенотипом (n=20), третья подгруппа – пациенты со смешанным фенотипом (n=22), четвертая подгруппа – пациенты с эозинофилией и БА (n=21). ИМ развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ. Все обследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациентов документированного ИМ с подъемом сегмента ST не более 12 часов от момента ангинозного приступа, подтвержденного результатами ЭКГ, сывороточными маркерами некроза и наличие ХОБЛ, возраст до 60 лет, а также информированные согласия на участие в исследовании. В исследование не были включены пациенты с ИМ без ХОБЛ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования, а также пациенты с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин) и диагностированными онкологическими заболеваниями.

Постановка диагноза и лечение ИМ осуществлялось на основе клинических рекомендаций - «4-е Универсальное определение инфаркта миокарда» 2019 г. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической

обструктивной болезни лёгких» пересмотр 2019 г. Все пациенты получали подобранную в соответствии с современными клиническими рекомендациями терапию. Объём комплексного обследования, включающего современные функциональные, инструментальные и лабораторные исследования, составил 100%. Все лабораторные и инструментальные исследования проводили по стандартной методике с интерпретацией результатов по общепринятым нормативам. Для определения содержания уровня ГЦ в образцах плазмы использовался метод иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы "Axis Homocysteine" (каталожный номер UKFHY100, фирма " Axis - shield Diagnostigs Ltd", Великобритания) согласно прилагаемой к ней инструкции.

Для статистической обработки данных использовали статистическую программу STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16. С целью создания алгоритма прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов был использован метод бинарной логистической регрессии. Для данного алгоритма был произведён расчёт диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической точности алгоритма, прогностической ценности положительного и отрицательного результата. Оценка алгоритма производилась с использованием Omnibus Test. С целью оценки качества разработанного алгоритма был проведён ROC-анализ, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

На первом этапе исследования мы изучили и проанализировали клиническую характеристику пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Было выявлено, что наибольшая частота встречаемости таких симптомов как: ангинозная боль, тошнота/рвота, утомляемость, тахикардия, кашель, была отмечена среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, а та-

кие симптомы как: одышка, жёсткое дыхание при аускультации лёгких, сухие хрипы в лёгких при аускультации и перкуторный коробочный звук наблюдались в 100% случаев среди всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ вне зависимости от фенотипа ХОБЛ. При проведении гендерно-анамнестической характеристики пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов было выявлено, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами преобладали пациенты мужского пола, а большая частота встречаемости пациентов мужского пола была обнаружена в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. Наибольший возраст пациентов был отмечен, также в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом – 58 [49; 59] лет. При изучении анамнеза у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами было установлено, что наибольшая частота встречаемости АГ, СД, ОНМК, стенокардии, перенесенного в прошлом Q ИМ и не Q ИМ, а также осложненного ИМ наблюдалась среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что было сопоставимо, по сравнению с остальными группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

При распределении пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов в зависимости от наличия вредных привычек, было выявлено, что курение в анамнезе встречалось в 100% случаев среди всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, вне зависимости от фенотипа, а наибольшее количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем было отмечено в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что было сопоставимо, по сравнению с пациентами остальных фенотипов.

В дальнейшем мы изучили уровень ГЦ как у пациентов с ИМ без ХОБЛ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Исследование показало (таблица 1), наличие ГГЦ как при ИМ без ХОБЛ, так и при ИМ на фоне ХОБЛ, однако наибольшее повышение уровня ГЦ было отмечено среди па-

циентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что было статистически значимо выше, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Таблица 1 – Уровень ГЦ в обследуемых группах

Показатель/ Группа	Контроль, n=50	ИМ без ХОБЛ, n =50	ИМ на фоне ХОБЛ, n =88
ГЦ, (мкмоль/л)	10,2 [6,2; 14,2]	17,9 [7,5; 25,5] $p_1 < 0,001$	31,7 [9,2; 49,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Таблица 2 - Уровень ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами

Показатель/ Группа	Контроль n=50	ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами			
		с эозинофилией и БА, n=21	эмфизематозный, n=25	смешанный, n=22	бронхитический, n=20
ГЦ, (мкмоль/л)	10,2 [6,2; 14,2]	16,5 [9,2; 22,2] $p_1 = 0,031$	25,1 [11,5; 32,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	38,3 [13,2; 44,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,021$	45 [14,1; 51,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,031$

Примечание:  $p_1$  - с группой контроля;  $p_2$  - с пациентами с с эозинофилией и БА;  $p_3$  – с пациентами с эмфизематозным фенотипом;  $p_4$  – с пациентами со смешанным фенотипом.

Далее, мы провели изучение уровня ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов и выявили, что среди пациентов с данной коморбидностью, наибольшее повышение уровня ГЦ в плазме крови наблюдалось среди пациен-

тов с бронхитическим фенотипом, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и с группами пациентов других фенотипов (таблица 2).

На следующем этапе работы мы провели исследование частоты встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ.

Таблица 3 - Частота встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ

Группа	Количество пациентов с НГЦ (n, %)	Количество пациентов с ГГЦ (n, %)
1 (Пациенты с ИМ без ХОБЛ, n = 50)	35 (70 %)	15 (30 %) $\chi^2 = 5,43; df = 1;$ $p_1 = 0,02$
2 (Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 88)	16 (18,2 %) $\chi^2 = 15,79; df = 1;$ $p_2 < 0,001$	72 (81,8 %) $\chi^2 = 24,88; df = 1; p_1 < 0,001$ $\chi^2 = 9,37; df = 1;$ $p_3 = 0,002$

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с пациентами с НГЦ в соответствующей группе пациентов;  $p_2$  – по сравнению с пациентами с НГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ;  $p_3$  – по сравнению с пациентами с ГГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Представленные в таблице 3 данные показывают, что при ИМ без ХОБЛ, ГГЦ встречалась статистически значимо реже, чем НГЦ и выявлялась в 2,33 раза реже, а среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, ГГЦ встречалась статистически значимо чаще, чем НГЦ и выявлялась в 4,5 раза чаще. У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, НГЦ встречалась статистически значимо реже, чем НГЦ при ИМ без ХОБЛ и выявлялась в 2,2 раза реже, а ГГЦ встречалась статистически значимо чаще, чем ГГЦ при ИМ без ХОБЛ и выявлялась в 4,8 раза чаще.

Далее, мы изучили частоту встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами. Так, было выявлено, что во всех группах пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, ГГЦ встречалась чаще, чем НГЦ, однако в группе с эозинофилией и БА, количество пациентов с ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с НГЦ. Среди пациентов остальных фенотипов ГГЦ встречалась статистически значимо чаще, чем НГЦ, при этом наиболее часто ГГЦ выявлялась в группе пациентов с бронхитическим фенотипом (выявлялась в 9 раз чаще, чем НГЦ).

Таким образом, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, НГЦ встречалась реже, что было сопоставимо по сравнению со всеми остальными группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с НГЦ. В данной группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, ГГЦ встречалась чаще, что было сопоставимо в сравнении со всеми остальными группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ, что указывает на более частую встречаемость ГГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. Следующим этапом исследования стало изучение частоты осложнений ИМ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов в зависимости от уровня ГЦ. Исследование показало, что наблюдалось увеличение частоты встречаемости таких осложнений ИМ как: синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, АВ-блокада I-II ст.), кардиогенный шок, отёк лёгких, а также летальный исход у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что было сопоставимо по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ, как с НГЦ, так и с ГГЦ. Наибольшее количество осложнений наблюдалось среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ. Летальный исход был выявлен у одного пациента с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ.

В дальнейшем мы изучили частоту встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов в зависимости от уровня ГЦ. Так, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, как с эозинофилией и БА,

эмфизематозным, смешанным фенотипом так и с бронхитическим фенотипом, осложнения наиболее часто встречались среди пациентов исследуемых групп с ГГЦ, при этом наибольшая частота осложнений отмечена в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ГГЦ. Летальный исход был выявлен у одного пациента с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ГГЦ.

В последующем мы провели изучение уровня ГЦ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ, в зависимости от степени бронхообструкции. Так, было выявлено наличие ГГЦ, как у пациентов с ИМ без ХОБЛ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ при II степени бронхообструкции, а самый высокий уровень ГЦ был выявлен в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при III степени бронхообструкции, при этом по мере утяжеления степени бронхообструкции, уровень ГЦ возрастал, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень ГЦ (мкмоль/л) у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ, в зависимости от степени бронхообструкции

Степень бронхообструкции	Контроль n=50	ИМ без ХОБЛ, n=50	ИМ на фоне ХОБЛ, n=88
I	10,2 [6,2; 14,2]	-	-
II	-	16,3 [7,5; 19,5]	22 [13,3; 33,3] p=0,002
III	-	-	31,3 [13,5; 48,8]

Примечание: p – с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Также, было выяснено, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при II степени бронхообструкции уровень ГЦ

был статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ.

Далее, мы провели изучение уровня ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами в зависимости от степени бронхообструкции.

Так, нами было выявлено, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов наибольший уровень ГЦ наблюдался при III степени бронхообструкции, что подтверждает наличие взаимосвязи между повышением уровня ГЦ и утяжелением степени бронхообструкции.

Однако, самый высокий уровень ГЦ среди исследуемых групп был отмечен в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при III степени бронхообструкции, что было статистически значимо выше по сравнению с группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ других фенотипов.

Далее, мы провели изучение корреляционных связей между уровнем ГЦ и значением объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов. Так, у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов отмечены корреляционные статистически значимые связи между уровнем ГЦ и ОФВ1, а среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом была отмечена наибольшая корреляционная статистически значимая связь средней силы между ОФВ1 от 30 до 49% и уровнем ГЦ.

Далее, при помощи пошаговой логистической регрессии производился отбор факторов-предикторов для создания прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания. В качестве исхода в алгоритме рассматривались два варианта развития событий (развития осложнений в течение 12 дней): 1 - осложнения не развивались, 2 - развивались осложнения. Указанный результат достигался тем, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ определяли фенотип ХОБЛ, затем в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли уровень ГЦ и рассчитывали вероятность

развития жизнеугрожающих осложнений в течение последующих 12 дней по формуле:

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

где:

$p$  – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ,

$e$  – математическая константа Эйлера, равная 2,71828;

$z = 0,592 \times \text{ГЦ} - 4,823 \times \text{фенотип} - 7,921$

0,592 – коэффициент первой переменной,

ГЦ – уровень гомоцистеина, мкмоль/л,

-4,823 – коэффициент второй переменной,

фенотип – фенотип, установленный на основе клинических данных: у пациента с эозинофилией и бронхиальной астмой фенотип принимается равным 1, у пациента с эмфизематозным фенотипом – равным 2, у пациента со смешанным фенотипом – равным 3; у пациента с бронхитическим фенотипом – равным 4,

-7,921 – константа,

и при  $p < 0,5$  прогнозируют низкий риск развития жизнеугрожающих осложнений, а при  $p \geq 0,5$  прогнозируют высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений. Оценка алгоритма производилась с использованием Omnibus Test ( $\chi^2=61,394$ ,  $df=2$ ;  $p < 0,001$ ), результаты которого указывают на статистическую значимость алгоритма. Также, оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC - анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рисунок 1).

Для разработанного алгоритма значение AUC составило 0,868 (95 % ДИ 0,795; 0,941). Пороговый уровень ГЦ, значимый для прогноза развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, составил 28,85 мкмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила 0,83 [0,72 – 0,91] ( $p < 0,001$ ).

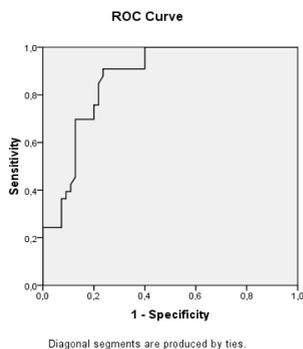


Рисунок 1 ROC – анализ.

## Выводы

1. Установлена наибольшая частота встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, стенокардии, перенесенного в прошлом Q и не Q инфаркта миокарда, осложненного течения инфаркта миокарда у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с бронхитическим фенотипом.

2. Выявлено статистически значимое увеличение уровня плазменного гомоцистеина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, как по сравнению с соматически здоровыми лицами Астраханского региона, так и с группой пациентов с инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни лёгких. При изучении уровня гомоцистеина среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких различных фенотипов в зависимости от степени бронхообструкции отмечались наибольшие уровни гомоцистеина при III степени бронхообструкции, а самый высокий уровень гомоцистеина был отмечен в группе пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёг-

ких с бронхитическим фенотипом при III степени бронхообструкции.

3. Установлено, что наиболее частая встречаемость гипергомоцистеинемии характерна для пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с бронхитическим фенотипом.

4. Установлено, что наибольшая частота развития осложнений инфаркта миокарда, таких как: нарушения ритма и проводимости, кардиогенный шок, отёк лёгких, наблюдалась среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с гипергомоцистеинемией при бронхитическом фенотипе.

5. Разработанный алгоритм индивидуального прогноза риска развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких даёт возможность прогнозировать развитие кардиогенного шока, отёка лёгких с учетом определения фенотипа хронической обструктивной болезни лёгких и уровня гомоцистеина в течение 12 дней после события.

### **Практические рекомендации**

1. Целесообразно использовать в клинической практике алгоритм индивидуального прогноза риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) в течение последующих 12 дней у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких.

2. Для раннего прогнозирования развития осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких рекомендуется определять уровень гомоцистеина в плазме. Пороговый уровень гомоцистеина, значимый для прогноза развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких – 28,85 мкмоль/л.

3. Рекомендовать для прогнозирования вероятности развития жизнеугрожающих осложнений инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких определение фенотипа хронической обструктивной болезни лёгких.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Кузьмичев, Б. Ю. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда / Т. В. Прокофьева, Е. А. Липницкая, Б. Ю. Кузьмичев, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – Т. 97, № 10 – С. 12-18.

2. Кузьмичев, Б. Ю. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, М. С. Аджян // **Астраханский медицинский журнал**. – 2017. – Т.12, № 4; - С. 44-50.

3. 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, О. С. Полунина, Т. В. Прокофьева, Е. А. Липницкая, Е. А. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 79-87.

4. Кузьмичев, Б. Ю. Частота осложнений инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина / Б. Ю. Кузьмичев, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2020. – Т. 27, № 2. - С. 39-43.

5. Кузьмичев, Б. Ю. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, О. С. Полунина, Т. В. Прокофьева, Е. А. Полунина // **ЭНИ Забайкальский медицинский вестник**. – 2020. – № 1. – С. 33-40.

6. Кузьмичев, Б. Ю. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни лёгких и инфарктом миокарда / Б. Ю. Кузьмичев, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Л. В. Заклякова, Е. А. Орлова // **ЭНИ Забайкальский медицинский вестник**. – 2020. - № 3. – С. 14-20.

7. Кузьмичев, Б. Ю. Клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами / Б. Ю. Кузьмичев, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая // **Медицинский алфавит. Кардиология и неотложная медицина (1)**. – 2020. – № 7. – С. 11-14.

8. Кузьмичев, Б. Ю. Прогнозирование развития осложненных кардиогенного шока и отека легких у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Т. В. Прокофьева, Е. А. Полунина // **Медицинский алфавит. Кардиология и неотложная медицина (4)**. – 2020. -- № 36. – С. 34-37.

9. Кузьмичев, Б. Ю. Гомоцистеин и сердечно-сосудистая патология / Е. А. Липницкая, Е. А. Полунина, Б. Ю. Кузьмичев, М. С. Аджаян // Учебное пособие. Астрахань. – 2017. - С. 55.

10. Кузьмичев, Б. Ю. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме / К. Ю. Кузьмичев, Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, Т. В. Прокофьева, Б. И. Кантемирова // Учебное пособие. Астрахань. – 2018. – С. 52.

11. Кузьмичев, Б. Ю. Гипергомоцистеинемия при кардиопульмональной коморбидности: инфаркт миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, А. Х. Ахминеева, Т. В. Прокофьева, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, Е. А. Полунина // Материалы сборника тезисов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина: сегодня и завтра». Андижан, Республика Узбекистан, 7-8 июня 2019 г. – С. 73-74.

12. Кузьмичев, Б. Ю. Выраженность окклюзии коронарных артерий и уровень гомоцистеинемии у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в сопоставлениях / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Е. А. Липницкая, Б. Ю. Кузьмичев, И. В. Севостьянова // Сборник тезисов VI съезда терапевтов Южного федерального округа, г. Ростов-на-Дону, 24-25 октября 2019 г. - С. 130-131.

13. Кузьмичев, Б. Ю. Уровень гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких в зависимости от степени бронхообструкции / Б. Ю. Кузьмичев // Сборник статей X Международной научно-практической конференции «Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации». В 2 ч. г. Пенза, 5 декабря 2019 г. - С. 209-211.

14. Кузьмичев, Б. Ю. Получена приоритетная заявка № 2019144299 от 27.12.2019 г. на патент «Способ прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких / О. С. Полунина, Б. Ю. Кузьмичев, Л. П. Вороница, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Т. В. Прокофьева.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

БА – бронхиальная астма

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГЦ – гомоцистеин

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

НГЦ – нормогомоцистеинемия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

КУЗЬМИЧЕВ БОГДАН ЮРЬЕВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЁГКИХ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 26.01.2021  
Тираж 100 экз. Заказ № 4952

---

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