

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

На правах рукописи

КУЗЬМИЧЕВ Богдан Юрьевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Полунина Екатерина Андреевна

АСТРАХАНЬ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Коморбидность ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких – актуальная проблема современной медицины	14
1.1.2. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по сочетанию ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких	16
2. Фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких: научный подход и практические приемы	19
3. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему	22
4. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Общая характеристика исследования	30
2.2. Дизайн исследования	31
2.2.1. Общая характеристика групп наблюдения	32
2.3. Объём и методы исследования групп наблюдения	34
2.3.1. Общеклинические методы исследования	34
2.3.2. Специальные методы исследования	36
2.3.2.1. Определение уровня гомоцистеина	36
2.4. Статистическая обработка материалов	38
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ	40
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ	51

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ НОРМОГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ	54
5.2. Частота осложнений инфаркта миокарда среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких	58
5.3. Корреляционные связи между уровнем гомоцистеина и степенью бронхообструкции у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами	73
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КАРДИОГЕННЫЙ ШОК, ОТЁК ЛЁГКИХ) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ	78
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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. Восемьдесят два процента смертей в странах с низким и средним уровнем дохода связаны с ССЗ. По оценкам, к 2030 году в мире от ССЗ умрет 23,6 миллиона человек. По прогнозам, они останутся главной причиной смертности и в дальнейшем [29; 73; 89; 100; 121].

Наиболее распространенной формой ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), доля которого в смертности составляет более 15% каждый год [15; 21; 27; 29; 51].

ИМ у мужчин во всех возрастных группах встречается чаще, чем у женщин [90; 102]. Хотя заболеваемость ИМ снижается в промышленно развитых странах из-за совершенствования систем здравоохранения и осуществления эффективных стратегий первичной и вторичной профилактики, тем не менее в развивающихся странах, таких как Южная Азия, некоторые регионы Латинской Америки и Восточной Европы, этот показатель растет [71; 72; 87; 121; 177].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) в настоящее время является четвертой причиной смертности в мире, на которую ежегодно приходится более 3 миллионов смертей [19; 20; 65; 94; 110; 122]. Кроме того, глобальное финансовое бремя лечения ХОБЛ является огромным и ежегодно обходится Европейским странам в 82 млрд. евро [122; 196; 198]. Важно отметить, что наибольшие расходы системы здравоохранения и трудности в диагностических и лечебных мероприятиях приходятся на сочетание ХОБЛ с различными сопутствующими заболеваниями [18; 79; 122].

В данном аспекте, актуальным представляется фенотипирование ХОБЛ как ценный подход, с помощью которого можно понять особенности данного заболе-

вания и получить возможность улучшения диагностики и лечения таких пациентов.

На сегодняшний день выделяют следующие фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный, бронхитический, смешанный, с частыми обострениями, женский фенотип, с эозинофилией и бронхиальной астмой (БА), дефицит альфа1-антитрипсина, и др. [4; 10; 70; 151; 159].

Общеизвестно, что у пациентов с ХОБЛ часто развиваются сопутствующие ССЗ [14; 31; 45; 58; 91; 163]. Кроме того, пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск острых сердечно-сосудистых событий, и около 30% летальных исходов обусловлено именно ССЗ [93; 109; 111; 115; 123; 136].

Ярким примером сочетания ХОБЛ с ССЗ является развитие ИМ на фоне ХОБЛ [36; 56; 82; 84; 191].

Ведение пациентов с кардиопульмональной коморбидностью – ИМ на фоне ХОБЛ является крайне сложным, ввиду взаимоотягощающего влияния двух нозологий, увеличения риска развития осложнений ИМ, ухудшения качества жизни, неблагоприятного прогноза и т.д. [6; 9; 25; 37; 82; 92; 158].

Сегодня известны такие общие факторы риска развития кардиопульмональной коморбидности как: курение, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст, мужской пол и др. [43; 55; 58; 77; 78; 122], но для улучшения диагностики и прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ требуется более детальное понимание патогенеза данной коморбидности и необходим поиск новых маркеров, которые будут эффективны в прогнозировании течения ИМ и развития осложнений на фоне ХОБЛ. Внимание многих исследователей привлекает такой маркер как гомоцистеин (ГЦ).

Общеизвестно, что повышенный уровень ГЦ – гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – является фактором риска развития системного атеросклероза, ССЗ, инсульта, болезни Альцгеймера, заболеваний дыхательной системы и в том числе ХОБЛ [16; 23; 88; 106; 136; 161; 162], однако уровень ГЦ при ИМ на фоне ХОБЛ не изучен и требует проведения соответствующих исследований.

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 [12; 39; 186].

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 [63; 80; 105; 163; 182; 185].

Значимый вклад в изучение проблем коморбидности ИМ на фоне ХОБЛ, взаимного отягощения заболеваний, структурных изменений сердца и легких внесли такие ученые как: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Рябов В.В., Карпов Р.С., Меерсон Ф.З., Вёрткин А.Л., Полунина О.С., Кароли Н.А., Дворецкий А.Л. и др. [3; 6; 11; 17; 25; 26; 34; 37; 49; 52].

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, ухудшая его течение, увеличивает риск развития осложнений ИМ и негативно влияет на тактику лечения.

В ранее выполненных исследованиях была оценена ассоциация ХОБЛ с ССЗ [144; 153; 158; 188], тем не менее, механизмы формирования неблагоприятного прогноза ИМ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ не вполне ясны.

Также, имеет место проблема гиподиагностики ИМ на фоне ХОБЛ, что приводит к утяжелению тяжести состояния пациентов, быстрому развитию осложнений ИМ и т.д. [37]. В данной ситуации представляется актуальным поиск значимых прогностических маркеров прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ.

Такой маркер, как ГЦ зарекомендовал себя как фактор риска развития ССЗ, старческого слабоумия, заболеваний легочной системы, системного атеросклероза и т.д. и представляется перспективным в дальнейшем изучении при ИМ на фоне ХОБЛ [54; 88; 145].

Слабая корреляция и недостаточная информативность показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) с клиническими проявлениями ХОБЛ диктует необходимость поиска нового подхода, который был бы эффективен и позволил бы улучшить понимание патогенеза ИМ на фоне ХОБЛ и может способствовать улучшению диагностики и лечения пациентов с данной коморбидностью. В этом аспекте перспективным является фенотипирование ХОБЛ [70; 151; 159].

В современной литературе имеются работы, посвященные 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 её фенотипами.
5. Методом бинарной логистической регрессии разработать алгоритм прогнозирования неблагоприятного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких в зависимости от различных её фенотипов.

Научная новизна

По результатам проделанной работы изучена и проанализирована клинико-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 феноти-

пами. Исследована частота встречаемости нормогомоцистеинемии (НГЦ) и ГГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от различных фенотипов. Изучена частота осложнений ИМ 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 годовых 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 оптимальной тактики лечения пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Это, в свою очередь, будет способствовать улучшению прогноза, снижению частоты госпитализаций и сроков пребывания в стационаре 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. В соответствии с принципами доказательной медицины 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).

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена наибольшая частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), острого 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 исследования

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 определяется 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.

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.

Личный вклад автора

Тема диссертационного исследования, цель, задачи исследования и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руково-

дителем. Диссертантом осуществлен аналитический обзор литературных источников, патентно-информационный поиск. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторно-инструментальных исследований. Формирование компьютерной базы данных, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации сформулированы автором. Автором были подготовлены научные публикации по результатам выполненной работы.

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.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный меди-

цинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Острый коронарный синдром - клинические особенности, патогенез, диагностика, прогноз». Номер государственной регистрации № АААА-А17-117102450025-4.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Коморбидность ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких – актуальная проблема современной медицины

Общеизвестно, что наиболее частыми причинами летальности населения являются ИБС и ХОБЛ. Коморбидность – чрезвычайно актуальная проблема для врачей самых разных специальностей [5; 7; 13; 61; 62; 85; 117; 179].

ССЗ являются одними из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, наблюдаемых при ХОБЛ [46; 48; 131; 144]. ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ, что связано с различными сопутствующими заболеваниями, такими как ИМ, стенокардия, аритмии и инсульт. На долю ССЗ также приходится 42% первичных госпитализаций и 44% вторичных госпитализаций при ХОБЛ [37; 85; 113; 134; 195].

Доказано, что не менее 50% пациентов с ХОБЛ имеют хотя бы одно ССЗ, а уровень смертности от сосудистых катастроф у этой категории пациентов значительно выше [74; 75; 84; 112; 168].

Так, примерно треть всех смертей у пациентов с ХОБЛ приходится на ССЗ, и пациенты с ХОБЛ имеют повышенный в 2-5 раз риск ССЗ по сравнению с общей популяцией [6; 17; 18; 123].

ХОБЛ и ИБС часто ассоциируются с общими факторами риска и данная ассоциация приводит к неблагоприятному влиянию на прогноз [10; 13; 124].

Ингаляционные токсичные частицы, гипоксия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция (ЭД), повышенная реактивность тромбоцитов и артериальная жесткость сосудов играют определенную роль в развитии как ХОБЛ, так и ИБС [18; 25; 142].

У большинства пациентов смерть наступает по сердечно-сосудистой причине, вскоре после острого обострения ХОБЛ [37; 101; 157; 175].

Помимо ухудшения прогноза, связанного с коморбидным течением ИБС и ХОБЛ, фармакологическое лечение также является сложной задачей [28; 41; 66].

Хотя курение остается важным общим фактором риска для обоих заболеваний, все более широко признается, что реакция на курение не является единственной причиной наблюдаемой связи между ХОБЛ и ССЗ [76; 81; 111; 141]. Возросшее осознание роли других факторов риска развития ХОБЛ, привело к осознанию того, что ХОБЛ и ССЗ более тесно взаимосвязаны, чем считалось ранее [113; 129; 134; 136; 203].

В то же время наше восприятие ХОБЛ как болезни изменилось. ХОБЛ уже не является "просто заболеванием лёгких", а недавно было описано как лёгочный компонент системного эндотелиального заболевания, при котором целый ряд "воспалительных" процессов одновременно поражает несколько органов, приводя к возникновению состояния мультиморбидности, без четких указаний на то, какое заболевание возникло первым [80; 82; 153].

Однако, с точки зрения клинической практики достижений гораздо меньше. По - прежнему существует неудовлетворенная потребность в целенаправленном выявлении ССЗ в популяции ХОБЛ с целью уменьшения бремени симптомов и улучшения качества жизни, а также сокращения числа преждевременных смертей в этой группе пациентов [77; 84; 91; 94; 144].

Отражают ли полностью эту ассоциацию общие факторы риска, в настоящее время не вполне неясно [112; 183; 189].

Поэтому для улучшения прогнозирования неблагоприятных исходов необходимо более глубокое понимание сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ и лежащих в его основе механизмов [41; 74; 84].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных изучению коморбидных состояний в терапевтической практике, в связи с общими факторами риска [67; 128; 157].

При этом, наиболее изученными на данный момент общими звеньями патогенеза, а также взаимоотягощающими факторами у пациентов с кардиопульмональной коморбидностью являются процессы воспаления и оксидативного стресса [35; 84; 128].

Зачастую ИБС среди пациентов с ХОБЛ манифестирует острым ИМ, поэтому проблема ИБС и ХОБЛ сложна, многообразна и недостаточно изучена [77; 112; 182].

1.1.2. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по сочетанию ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких

Известно, что для пациентов с ХОБЛ характерным является повышенный риск развития ССЗ [11; 14; 194; 195; 197].

Недавние исследования показали, что ИБС, сердечная недостаточность (СН), лёгочная гипертензия (ЛГ) играют важную роль в “comorbidome” ХОБЛ и приводят к повышенному риску смерти [1; 2; 55; 117; 185].

Учитывая, что ХОБЛ и ССЗ примерно одинаково распространены и имеют одни и те же факторы риска, нет ничего удивительного в том, что эти заболевания часто наблюдаются у одного и того же пациента. Действительно, мультиморбидность (определяемая как сосуществование двух или более хронических заболеваний) все чаще признается проблемой во всем мире. Согласно этому определению, более 70% людей в возрасте старше 65 лет могут быть описаны как мультиморбидные, и в существенной доле случаев хотя бы одно из заболеваний носит сердечно-сосудистый характер [14; 127; 166; 183; 195].

Имеется целый ряд исследований, подтверждающих частую встречаемость ИБС и ХОБЛ, и ухудшение течения ИМ при коморбидности с ХОБЛ [142, 188].

Naseem с соавторами выявили, что среди пациентов с ХОБЛ наблюдается повышенная распространенность ИБС [173].

Januszek с соавторами показали, что ангиографически выявленные у пациентов с ХОБЛ клинически значимая и скрытая формы ИБС были обнаружены в 60% и 3 % случаев соответственно [148].

Wang и соавторы [197] выявили у пациентов с ХОБЛ повышенную агрегацию тромбоцитов и моноцитов, значимую в сравнении с группой контроля.

Метон и соавторы показали, что пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST и сопутствующей ХОБЛ находятся в большей опасности смерти и повторной госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами, чем пациенты без ХОБЛ [168].

Magdy M. Khalil и соавторы [152] выявили неблагоприятное влияние ХОБЛ на течение ИБС, что может приводить к обострению течения ИБС.

Исследование Goedemans L. и соавторов показало, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск развития острого ИМ через различные патофизиологические пути. После острого ИМ частота нежелательных явлений у пациентов с ХОБЛ выше по сравнению с пациентами без ХОБЛ, что отчасти может быть связано с задержкой распознавания и последующей реваскуляризацией. Показатели эхокардиографии также свидетельствовали, что пациенты с ХОБЛ могут быть более уязвимы к ишемии, что приводит к ухудшению сердечной функции по сравнению с пациентами без ХОБЛ [139].

S. André и соавторы [118] установили, что выявление и правильное лечение сопутствующей сердечной патологии - очень важная мера в лечении ХОБЛ, так как на прогноз при ХОБЛ большое влияние оказывает наличие ССЗ. В связи с патофизиологическими, в том числе связанными с воспалением взаимодействиями между ХОБЛ и ССЗ необходимо активно исследовать наличие сопутствующих заболеваний сердца у всех пациентов с ХОБЛ.

Зафираки с соавторами [37] доказали, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ характерной является частая встречаемость атипичных вариантов течения острого коронарного синдрома, а также выявлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести ХОБЛ и классом острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip.

Данные исследования SUMMIT trial (Study to Understand Mortality and Morbidity), [158] в котором изучались эффекты вилантерола и флутиказона фуроата, с помощью вторичного проспективного когортного анализа пациентов с ХОБЛ с ССЗ, показали, что обострения ХОБЛ дают повышенный риск последующих сердечно-сосудистых событий, особенно у госпитализированных пациентов и в течение

ние первых 30 дней после обострения. Среди 16485 участников 4704 имели по крайней мере одно обострение ХОБЛ, 688 - как минимум одно сердечно-сосудистое событие и 173 ИМ.

В рамках анализа 5696 пациентов с ХОБЛ из британской клинической практики (Research Datalink with linked Hospital Episodes Statistics data), Rothnie и соавторы [184] исследовали частоту ИМ и ишемического инсульта после обострения ХОБЛ по сравнению со стабильным течением. Было доказано, что повышенный риск ИМ пришелся на первые три дня после обострения ХОБЛ.

В исследовании Brassington К. и соавторов выявлено, что у пациентов с ИБС на фоне ХОБЛ лёгочное и системное воспаление, продукция активных форм кислорода и гиперактивность тромбоцитов способствуют ухудшению течения ИБС у этих пациентов. Также, установлено, что повышенный окислительный стресс, наблюдаемый при ХОБЛ, является основной движущей силой не только возникновения и развития ХОБЛ, но и формирования сопутствующих ССЗ [122].

Среди основных предполагаемых факторов развития сочетания ИБС и ХОБЛ рассматривают такие патологические процессы как окислительный стресс, системное воспаление и гипоксемия [174].

В исследовании Поликутиной О.М. и соавторов [81] оценено влияние ХОБЛ на течение постинфарктного периода. Установлено, что наличие ХОБЛ способствует увеличению риска развития неблагоприятного прогноза.

Полученные результаты позволяют предполагать, что ХОБЛ следует рассматривать как предиктор ухудшения прогноза течения ИМ [80].

Учитывая высокую значимость и возрастающую распространенность ИБС на фоне ХОБЛ вопрос прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ представляет собой крайне актуальную задачу и требует проведения соответствующих исследований.

До сих пор недостаточно ясно, что является первичным - системное воспаление при ХОБЛ способствует развитию ССЗ, или ССЗ приводят к формированию и прогрессированию системного воспаления.

При этом смертность среди пациентов с ХОБЛ в большей степени обусловлена выраженностью системного воспаления [105; 120; 183; 184].

Таким образом, в литературе в настоящее время недостаточно изучена проблема коморбидности ИМ и ХОБЛ и требуется проведение дальнейших исследований.

2. Фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких: научный подход и практические приемы

В настоящее время ХОБЛ признана, как гетерогенное заболевание с лёгочными и внелёгочными проявлениями [185; 195; 203]. При оценке пациентов с ХОБЛ, важно определить клинические признаки или фенотипы, которые могут помочь в стратификации и лечении пациентов с ХОБЛ [151; 171; 181].

Точный диагноз помогает врачу определить наиболее подходящую тактику ведения пациентов. В частности, оценка симптомов при ХОБЛ имеет решающее значение для постановки точного диагноза [147; 159; 200].

До постановки диагноза многие пациенты с ХОБЛ могут не распознавать свои симптомы как следствие заболевания, поскольку одышка может быть связана со старением, а кашель и образование мокроты могут рассматриваться как следствие курения. Точный диагноз может помочь пациентам признать, что у них ХОБЛ, принять меры, чтобы изменить их образ жизни и помочь справиться с симптомами [126; 163; 181].

Сегодня диагноз и степень тяжести ХОБЛ верифицируют при помощи проведения спирометрии, основанной на ограничении скорости воздушного потока [189].

Однако, следует учесть, что ХОБЛ проявляется большим разнообразием клинических симптомов и с помощью спирометрии не представляется возможным полностью оценить течение ХОБЛ и установить степень тяжести, и в связи с этим становится ясным, что оценка неспирометрических данных также важна для усовершенствования диагностики и лечения пациентов с ХОБЛ [146; 151; 163].

В данном аспекте, актуальным является фенотипирование ХОБЛ, как важнейший подход, с помощью которого можно понять различные клинические особенности заболевания и улучшить диагностические и лечебные мероприятия при данном заболевании [122; 127; 159].

Концепция клинического фенотипа ХОБЛ – это совокупность нескольких признаков заболевания, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ на основе клинически значимых параметров - обострение, симптомы, ответ на лечение, скорость прогрессирования заболевания и смертность [70; 147].

В 2012 году Испанское общество пульмонологии и торакальной хирургии опубликовало испанское руководство по ХОБЛ (Spanish COPD Guidelines, GesEPOC), которое было первым клиническим руководством, в котором были описаны пациенты с фенотипами ХОБЛ, основанными на частоте обострений и доминирующих клинических проявлений, таких как бронхитический, эмфизематозный и с БА [169].

Цель фенотипирования ХОБЛ состоит в том, чтобы иметь возможность классифицировать пациентов по отдельным подгруппам в соответствии с ответом на терапию и прогнозированием течения заболевания [53; 122].

Сегодня уточнение фенотипа у каждого конкретного пациента является перспективным подходом персонализированной медицины [164; 170; 199].

Фенотипы ХОБЛ все чаще признаются важными для группировки пациентов со сходными проявлениями в рамках гетерогенности заболевания [53; 154].

Основная цель идентификации фенотипов - обеспечить пациентам наилучшую медицинскую помощь, адаптируя терапевтический подход индивидуально [103; 135].

Однако, идентификация конкретных фенотипов затрудняется рядом факторов, какие дискриминантные признаки следует использовать для отнесения пациентов к конкретным фенотипам и насколько они релевантны для терапевтического подхода, прогноза и клинического исхода. Более того, определение фенотипа все еще не является консенсусным. Сопутствующие заболевания, модифицируемые факторы риска и тяжесть заболевания, оказывают влияние на все фенотипы

ХОБЛ [125; 154].

Хотя есть некоторые идентифицированные фенотипы, которые являются довольно консенсусными. Многие другие были предложены, но в настоящее время не имеют подтверждения. Продолжающаяся дискуссия о том, какие инструменты и тесты следует использовать для идентификации и определения фенотипов, актуальны на сегодняшний день.

Последние рекомендации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [189] предусматривают перекрестное сочетание двух различных аспектов: использование модифицированной шкалы одышки медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council, mMRC) или теста оценки ХОБЛ (COPD assesment test, CAT), и риска, ОФВ1 и частоты обострений. Пациенты классифицируются на 4 подгруппы: А, В, С или D в зависимости от комбинации этих трех параметров. Однако, в рамках оценки риска существуют различные пациенты, с различной степенью обструкции воздушного потока. Кроме того, обострения имеют различные типы, тяжесть и проявления и не являются предикторами одного и того же риска. Кроме того, пациенты могут иметь симптомы, которые не зависят от респираторного заболевания, а именно наличие сопутствующих заболеваний [53; 149; 135].

Таким образом, риск и симптомы следует рассматривать как векторы ХОБЛ, которые могут присутствовать в нескольких фенотипах.

На сегодняшний день выделяют такие фенотипы ХОБЛ как: эмфизематозный, бронхитический, смешанный, overlap-фенотип (сочетание ХОБЛ и БА), с эозинофилией и БА, фенотип с частыми обострениями (более 2 за прошедший год), фенотип без частых обострений, женский фенотип, коморбидный фенотип и др. [44; 53; 126].

Наиболее часто встречающимися фенотипами являются фенотип без частых обострений, overlap-фенотип, эмфизематозный, бронхитический а также фенотип с частыми обострениями [68; 116; 133]. Однако, даже с этими наиболее известными фенотипами врачи сталкиваются с различного рода проблем, поскольку было

описано значительное совпадение фенотипов ХОБЛ с хроническим бронхитом, эмфиземой или астмой.

3. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему

Курение повышает риск развития ССЗ [22; 24; 30; 33]. Однако, увеличение риска существенно варьируется в зависимости от целого ряда факторов [156; 172; 190]. Связанные с курением риски ССЗ наиболее высоки у нынешних и недавних курильщиков, по сравнению с теми, кто никогда не курил, и теми, кто бросил курить в более отдаленном прошлом. Риск также возрастает с увеличением продолжительности употребления и с большей интенсивностью курения, измеряемой количеством выкуриваемых сигарет в день. Имеющиеся данные указывают на вариабельность в зависимости от подтипа ССЗ. Например, в то время как смертность от ИБС и от аневризмы брюшной аорты повышена у нынешних курильщиков по сравнению с теми, кто никогда не курил, современные данные когортного исследования США показывают значительные различия в относительных рисках—от 2,6 (95% Ди 2,4–2,7) для смертности от ИБС до 7,5 (5,8–9,7) для смертности от аневризмы брюшной аорты у мужчин [97; 98; 99; 191]. В целом исследования до настоящего времени были сосредоточены на фатальных исходах ССЗ, с ограниченными данными о не смертельных исходах. Как и в случае большинства факторов риска ССЗ, связанные с текущим курением, имеют тенденцию снижаться с возрастом, а абсолютные избыточные факторы возрастают. Хотя данные о вариабельности риска по другим факторам ограничены, имеются некоторые свидетельства большего влияния курения на ИБС у женщин, чем у мужчин. Относительный и абсолютный избыточный риск ССЗ, связанный с курением, будет варьироваться в зависимости от абсолютного риска ССЗ у никогда не курящих [96; 99; 119].

Даже курение только 1 сигареты в день увеличивает риск развития ИБС и инсульта. Люди, которые курят всего 1 сигарету в день, имеют 40–50% повышенного риска ССЗ у тех, кто курит 20 сигарет в день. Таким образом, этот риск у ку-

рильщиков с низким потреблением намного больше, чем когда-либо подозревали [130; 141; 150].

Эффекты курения табака не ограничиваются атеросклеротическими ССЗ. Курение, особенно текущее, связано с повышенным риском госпитализации по поводу СН [114; 150; 200]. Курение ранее считалось незначительным предиктором фибрилляции предсердий (ФП), но в настоящее время накапливаются доказательства того, что оно является основным фактором риска возникновения ФП [130; 155; 202].

Курение табака, как активное, так и пассивное, приводит к развитию атеросклероза (АЗ), к ЭД [150; 156; 193]. Более 7000 химических веществ, включая никотин, смолу и окись углерода способствуют развитию ССЗ через увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократимости миокарда, воспаление, эндотелиальные нарушения, образование тромба и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [202].

4. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме

ГЦ является заменимой аминокислотой, которая известна как маркер повреждения эндотелия [16; 23].

Как химическое производное ГЦ был описан в 1932 г. химиками Butz и Vigneaud в виде продукта, получаемого при реакции метионина кислот высокой концентрации. В организм человека ГЦ попадает в виде метионина с белками животного происхождения. Избыток накопленного ГЦ в организме может обратно трансформироваться в метионин. Метаболизм ГЦ зависит от кофакторов – производных витаминов, таких как: фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин, а также рибофлавин. Их дефицит может привести к развитию ГГЦ [106; 136].

По данным различных авторов, показатель нормы уровня ГЦ крови колеблется в больших пределах. В одних источниках указан показатель 10–11 мкмоль / л. По данным других авторов, уровень ГЦ в плазме крови должен быть в пределах 5–15 мкмоль / л. При этом, следует учесть, что уровень ГЦ в крови в течение жиз-

ни имеет тенденцию к повышению, что связано со снижением экскреторной функции почечной системы.

Термин «гипергомоцистеинемия» нельзя считать в полной степени правомерным, так как точные количественные показатели данного состояния отсутствуют. Считают, что для диагностики такого состояния необходимо превышение показателя более 15 мкмоль / л. Уровень ГЦ в плазме крови до 30 мкмоль / л говорит об умеренной ГГЦ, от 30 до 100 мкмоль / л – о промежуточной, а более 100 мкмоль / л – о тяжелой ГГЦ [41; 42; 59].

Умеренная ГГЦ развивается при тяжелых формах нарушения функции почек, при выраженным недостатке фолатов.

ГГЦ может иметь наследственный характер. Одним из вариантов является дефект гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты [60; 104].

Доказано, что повышенный уровень общего ГЦ может увеличивать окислительный стресс, уменьшать вазодилатацию, стимулировать быстрое увеличение клеток гладких мышц кровеносных сосудов, изменять эластичность сосудистой стенки, и таким образом увеличивать риск атеросклероза (АЗ). Существует прямая взаимосвязь между уровнем общего ГЦ и ИБС населения в целом [161; 165].

Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния ГЦ на сосудистую стенку: нарушение эндотелий зависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутаза, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [106; 136].

Высокие уровни ГЦ способствуют развитию ЭД, играя значительную роль в патогенезе АЗ, ИБС, СД, неврологических нарушений, бронхолегочной патологии и т.д. [23; 88].

Также ГЦ выступает в качестве прокоагулянта, так как подавляет активность антитромбина III и гепарина, что способствует повышению активности тромбина [104; 137].

ГГЦ приводит к снижению биологической доступности и ингибированию эффектов оксида азота и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки тем самым способствуя прогрессированию АЗ [165].

Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных изучению ГЦ, современные ученые так и не пришли к однозначному выводу: является ли ГГЦ самостоятельным фактором риска ССЗ или повышение уровня ГЦ является следствием других состояний, предрасполагающих к развитию ССЗ: курения, наличия СД и АГ и интересным представляется то, что в современной литературе имеются данные и об отсутствии связи ГГЦ с ССЗ, а также нету четкого понимания значения ГГЦ в патогенезе ХОБЛ, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований уровня ГЦ при ИМ, ХОБЛ и при ИМ на фоне ХОБЛ [60; 104].

Гипергомоцистеинемия при инфаркте миокарда

При изучении многочисленных российских и зарубежных литературных источников выявлена четкая корреляция между повышенным уровнем ГЦ в плазме крови и риском развития ССЗ, в частности ИМ [16; 59; 161].

Такие данные были получены в исследовании Marijana Marković Boras и соавт. [165], которые оценили взаимосвязь между уровнем ГЦ, мочевой кислоты и СРБ у пациентов с ИМ и выявили повышенный уровень ГЦ у всех пациентов с ИМ, а также обнаружили положительную корреляцию между уровнем ГЦ и мочевой кислоты и пришли к выводу, что уровень ГЦ и мочевой кислоты следует анализировать вместе с уровнем СРБ и отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR).

Подобные данные получили и Zhenhong Fu и соавт. [203], выявив повышенный уровень ГЦ у всех пациентов с ИМ.

Также, Yan Ma и соавт. [200] установили корреляцию между высокой концентрацией ГЦ в сыворотке крови и ИМ, отметив в том числе, что пациенты с ИМ имели более высокие уровни ГЦ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией.

Кроме того, в настоящее время есть исследования, подтверждающие, что высокий уровень ГЦ связан с увеличенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как: постинфарктная стенокардия и повторный ИМ.

Так, Rallidis и соавт. [180] в своем исследовании выявили сильную положительную корреляцию между неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (постинфарктная стенокардия и повторный ИМ) и ГЦ в качестве атерогенного маркера.

Также проводятся исследования ГЦ у пациентов с ИМ в качестве независимого предиктора спонтанной реперфузии.

Примером тому служит исследование Jing Li и соавт. [162], которые выявили, что ИМпСТ, прединфарктная стенокардия, уровень СРБ и ГЦ являются независимыми предикторами спонтанной реперфузии, а повышенный уровень ГЦ является прогностически неблагоприятным предиктором спонтанной реперфузии.

Гипергомоцистеинемия при хронической обструктивной болезни лёгких

На сегодняшний день ГГЦ известна не только как фактор риска развития ССЗ, но также и бронхолегочной патологии.

По данным современной литературы наблюдается высокая концентрация уровня ГЦ в плазме крови у пациентов с ХОБЛ, так, например Naushad Ahmad Khan и соавт. [173] выявили, что у 16% пациентов с ХОБЛ уровень ГЦ плазмы крови был в пределах нормы, 68% пациентов имели умеренную ГГЦ, 14% имели промежуточную ГГЦ, а 2% имели тяжелую ГГЦ и было отмечено, что через 6 месяцев после терапии фолиевой кислотой концентрация ГЦ снизилась с $27.42 \pm 23.89 \mu\text{mol/L}$ до $15.2 \pm 15.71 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0.001$).

Также на связь между ГГЦ и ХОБЛ указывает исследование Е.Г. Кулик и соавт. [54], выявивших повышенные концентрации ГЦ у пациентов с ХОБЛ, и кроме этого, данные авторы установили взаимосвязь между маркерами воспаления: интерлейкин-6 и ГЦ, что доказывает общность механизмов системного воспаления и ЭД при ХОБЛ.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Дауровой М.Д. и соавт. [32], которые выявили, что у всех обследованных пациентов с ХОБЛ уровень ГЦ был достоверно выше контрольных значений во всех группах, а при проведении корреляционного анализа во всех группах пациентов была выявлена прямая зависимость между повышением уровней СРБ, ГЦ, общего холестерина и холестерина ЛПНП ($p < 0,05$).

К похожим результатам пришли и Fermont J. и соавт. [133], обнаружив ГГЦ у пациентов с ХОБЛ.

Гипергомоцистеинемия при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких

Сегодня, учитывая значимую актуальность изучения коморбидных состояний в клинике внутренних болезней, а в частности ИМ и ХОБЛ, и необходимости поиска новых маркеров воспаления, имеется очень малое количество исследований, посвященных изучению уровня ГЦ при данной коморбидности.

Но, среди имеющихся публикаций отмечается наличие ГГЦ при ИМ на фоне ХОБЛ.

Так, He Y и соавт. [145] изучали дисбаланс эндогенного сероводорода и ГЦ при ХОБЛ в сочетании с ИМ и пришли к выводу, что данный патологический процесс играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ в сочетании с ИМ, а исследование данного дисбаланса открывает новые цели для терапии.

Кроме этого, данные авторы установили, что у пациентов с коморбидной патологией – ИМ на фоне ХОБЛ наблюдается более значительное увеличение концентрации ГЦ по сравнению с пациентами с ХОБЛ в качестве мононозологии и отметили тенденцию увеличения концентрации ГЦ по мере увеличения тяжести ХОБЛ.

Исходя из вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

1. ГЦ – важнейший лабораторный маркер повреждения эндотелия, является предиктором многочисленных патологических состояний и играет большую роль в патогенезе АЗ, ИБС, бронхолегочной патологии, СД и т.д.

2. ГЦ способен в некоторой степени отражать тяжесть метаболических и функциональных нарушений ССС и является маркером негативных патофизиологических процессов, в частности может являться маркером осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ.

3. В настоящее время имеется крайне малое количество исследований по изучению уровня ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и вследствие этого необходимо проведение новых исследований, с целью улучшения диагностики и прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, по данным современной литературы установлено, что коморбидность ИМ и ХОБЛ является актуальной проблемой практического здравоохранения. Данные многочисленных исследований убеждают в социально - медицинской значимости проблемы сочетанной патологии и в необходимости ее дальнейшего изучения. В основе взаимного отягощения ИМ и ХОБЛ лежит общность многих факторов риска и патогенетических механизмов, таких как: курение, окислительный стресс, гемодинамические, нейрогормональные, иммуновоспалительные сдвиги.

В связи с высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью от коморбидной патологии ИМ и ХОБЛ, требуется поиск новых прогностических маркеров, которые позволили бы оценить риски развития, характер течения и прогнозировать исходы, в частности ГЦ - является объектом исследования многих специалистов.

Сегодня, представления медицинского сообщества о ХОБЛ расширились во многом благодаря фенотипированию ХОБЛ.

Выделение фенотипов ХОБЛ является актуальным и стратегически перспективным, так как определение с помощью спирографии ограничения скорости воздушного потока не позволяет в полной мере описать клиническую характеристику пациентов с ХОБЛ.

В настоящее время имеются научные сведения, посвященные фенотипам ХОБЛ, но не было проведено исследований ХОБЛ при коморбидности с ИМ в зависимости от уровня ГЦ и степени бронхообструкции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Клиническое исследование было выполнено на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор О.С. Полунина) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор О.А. Башкина) и 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.

Период проведения исследования: 2016-2018 гг.

2.2. Дизайн исследования

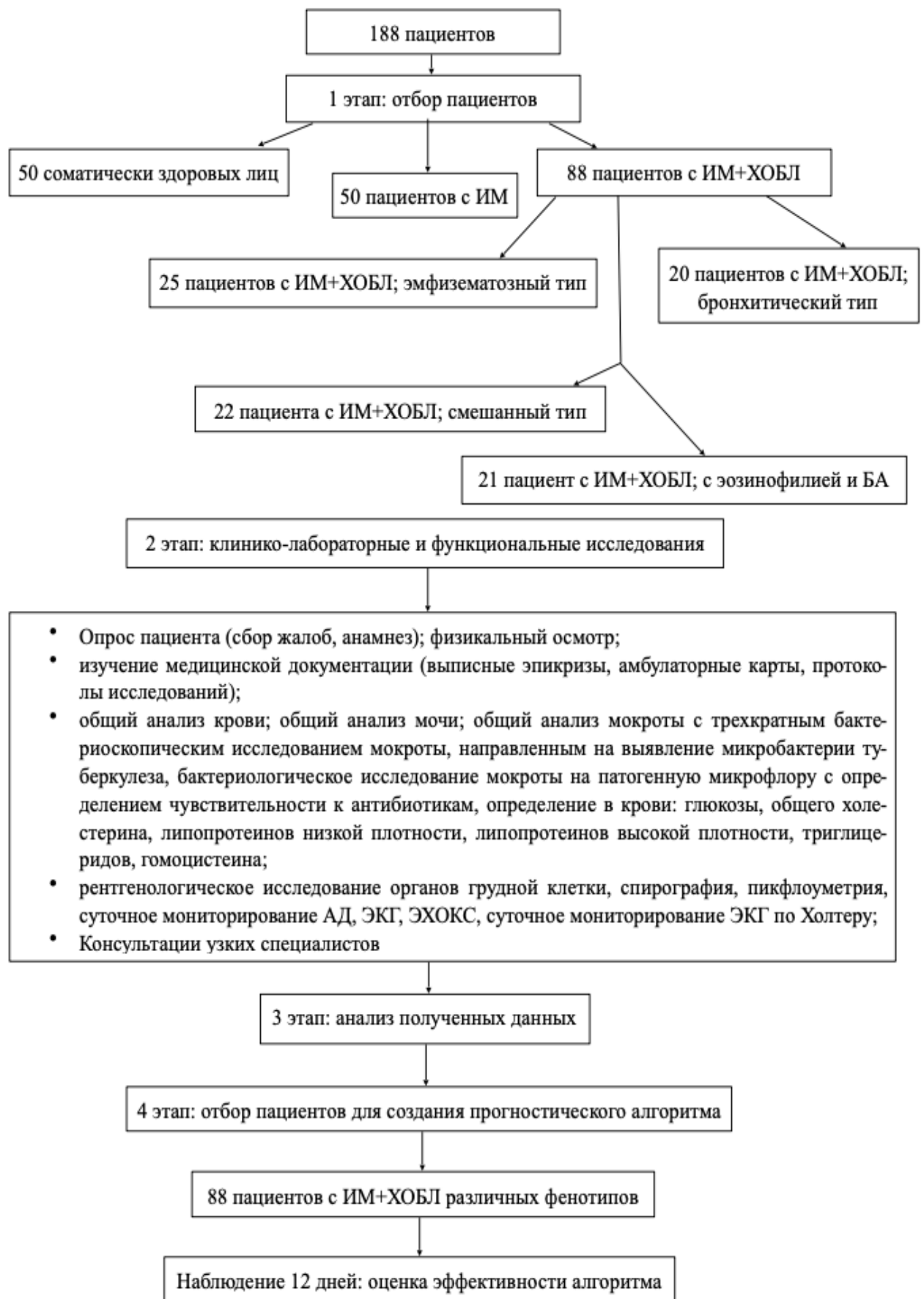


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.2.1 Общая характеристика групп наблюдения

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).

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.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ преобладали лица мужского пола – 88%, женщин было 12%. Медиана возраста пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ составила 54,0 [44,0; 58,0] года. ИМ развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ. Медиана длительности ХОБЛ составила 17,5 [3; 24] лет. Согласно данным спирографического исследования 59 (67%) пациентов имели II стадию (сред-

няя степень тяжести) ХОБЛ и 29 (33%) пациентов – III стадию ХОБЛ (тяжелая степень тяжести) с хронической дыхательной недостаточностью не выше II. ИМТ пациентов составил 27,8 [17,5; 29] кг/м². Анамнез курения у 98%. Индекс курения составил 34,6 [12; 48] пачка-лет.

Среди пациентов с ИМ без ХОБЛ преобладали лица мужского пола – 72%, женщин было 28%. Медиана возраста пациентов с ИМ без ХОБЛ, составила 56,5 [50,0; 59,0] лет. ИМТ пациентов составил 25,3 [19,5; 27] кг/м².

Среди соматически здоровых добровольцев было лиц мужского пола – 73%, женщин было 27%, медиана возраста составила 58,0 [49,0; 59,0] лет.

Все обследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями диагностики хронического лёгочного сердца являлись общепринятые клинические и инструментальные (ЭКГ и ЭХО - КС) признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и/или расширения полости ПЖ.

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» пересмотр 2019 г. [186].

Все пациенты с ХОБЛ получали стандартные схемы лечения, предусмотренные GOLD 2019 года пересмотра: комбинированные бронходилататоры короткого и длительного действия, антихолинэргические препараты, а при наличии инфекционного обострения – антибиотики, глюкокортикостероиды коротким курсом.

Все пациенты в стадии «стабильного течения» ХОБЛ получали тиотропия бромид, препарат «Спирива» фирмы (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки, а также ингаляционный глюкокортикостероид в комбинированном препарате (Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5) 2 вдоха 2 раза в день. При необходимости пациенты дополнительно использовали сальбутамол. Также, при необходимости использовали рофлумиласт.

Постановка диагноза и лечение ИМ осуществлялось на основе клинических рекомендаций – «4-е Универсальное определение инфаркта миокарда» 2019 г. [107].

2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения

2.3.1. Общеклинические методы исследования

С целью оценки семейного анамнеза проводили опрос пациентов с помощью стандартного опросника ВОЗ «Семейный анамнез». Регистрировали наличие у родственников 1 степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от ИМ или инсульта, перенесенные ОНМК или ИМ, наличие АГ, СД. Семейный анамнез считалиотягощенным при наличии у пациентов 2-х или более пораженных родственников.

- Физикальное обследование состояло из оценки общего состояния, определения частоты дыхательных движений, ЧСС, измерения систолического и диастолического АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию.

- Анализ клинических проявлений заболевания (опрос, осмотр). При опросе пациентов особое внимание уделялось анамнезу курильщика и выявлению факторов риска развития ХОБЛ. Анамнез курения рассчитывался в единицах «пачки/лет» - pack/years (PY): $PY = (N \times n) / 20$, где N - количество выкуриваемых сигарет в день; n – стаж курения (лет); 20 – число сигарет в одной пачке. Курение являлось достоверным фактором риска развития ХОБЛ, а человек безусловным курильщиком, если общее потребление табака превышало 10 PY, при $PY > 25$ пациент считался злостным курильщиком.

Объем комплексного обследования, включающего современные функциональные, инструментальные и лабораторные исследования, составил 100%.

Пациентам были проведены следующие исследования:

1. общий анализ крови;
2. общий анализ мочи;

3. общий анализ мокроты с трехкратным бактериоскопическим исследованием мокроты, направленным на выявление микобактерии туберкулеза;

4. бактериологическое исследование мокроты на патогенную микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам;

идентификация бактериальной флоры в мокроте осуществлялась с использованием микробиологических методов (бактериоскопическое, бактериологическое исследование). Микробиологическое изучение мокроты выполнялось в соответствии со стандартом NCCLS-2000. Забор мокроты осуществляли в соответствии с требованиями приказа Министерства Здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 года;

5. биохимическое исследование крови: включало оценку метаболических факторов риска: показателей липидного спектра и глюкозы;

6. лабораторные исследования, включали коагулограмму, проводились с помощью набора реактивов на анализаторе крови «Вестан» (США). Определялись показатели кислотно-основного состояния крови: парциальное напряжение углекислого газа и кислорода, общая углекислота и насыщение крови кислородом (на аппарате ABC2 фирмы «Radiometр», Дания);

7. рентгенологическое исследование органов грудной клетки;

8. функцию внешнего дыхания оценивали методами спирографии и пикфлоуметрии. Спирографию проводили при оценке кривых «поток-объем» на аппаратах КСП 1 фирмы «Экомед» (Россия) и Spiroanalyzer ST-350R фирмы Fukuda SANGYO (Япония) (проводилась на 10 день заболевания). При этом, определяли следующие показатели: жизненную емкость лёгких (ЖЕЛ), ОФВ₁, индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), мгновенную объёмную скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС 25), мгновенную объёмную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС 50), мгновенную объёмную скорость после выдоха 75% (МОС 75). Для определения обратимости бронхиальной обструкции проводили стандартный бронходилатационный тест (повторное исследование функции внешнего дыхания через 15 минут после вдыхания двух доз сальбутамола по 100 мкг). Бронхиальная обструкция считалась обратимой, если прирост ОФВ₁ составлял 12% и более, а

при приросте ОФВ₁ менее 12% - необратимой. Пикфлоуметрию проводили при помощи пикфлоуметра MicroPeak фирмы Micro Medical Limited дважды в сутки – утром и вечером до применения бронхолитиков;

9. пульсоксиметрию в динамике осуществляли с помощью переносной модели пульсоксиметра MD 300 C1 (SN: 07161030716) производства «Nonin Medical, Inc.», США;

10. суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора BPone (Cardiette, Италия);

11. электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях выполнялась на электрокардиографе Cardiovit (Schiller, Швейцария);

12. ультразвуковое исследование сердца осуществляли 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 (с использованием импульсного и постоянно волнового спектрального доплера, а также цветного доплеровского картирования кровотока).

13. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру;

14. консультации узких специалистов (пульмонолога, кардиолога, клинического фармаколога, окулиста).

15. Рассчитывали ИМТ и площадь поверхности тела по формулам:

$\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / \text{рост в метрах}^2$,

$\text{Площадь поверхности тела} = 0,007184 \times \text{вес в кг}^{0,425} \times \text{рост в см}^{0,725}$ (формула D. Dubois, 1976).

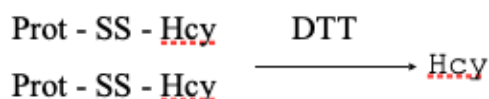
2.3.2. Специальные методы исследования

2.3.2.1. Определение уровня гомоцистеина

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

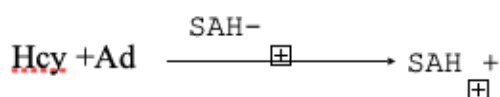
Ltd", Великобритания) согласно прилагаемой к ней инструкции. Данный фрагмент работы выполнен на кафедре общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Вначале смесь дисульфидной и протеинсвязанной форм гомоцистеина в образцах сыворотки крови переводили в свободную форму с помощью DTT ((2R,3S) - 3,4 - dimercaptobutane - 1, 2 -diol).



где Prot - белок, Hcy - гомоцистеин, DTT - дителиотретол

Затем свободный гомоцистеин в присутствии избытка аденозина (AD) превращали в S - аденозин - L гомоцистеингидролазы (SAH - hydrolase)



где Prot - гомоцистеин, Ad - аденозин, SAH - S - аденозил - L гомоцистеин,
SAH - hydrolase S - аденозил - L гомоцистеингидролазы.

Рисунок 2 – Формула гомоцистеина

В качестве ингибитора использовали мертиолят. Избыток аденозина расщепляли ферментативно с использованием аденозиндезаминазы.

После проведенной подготовки, приступали собственно к иммуноферментному анализу. На первой стадии анализа проводили совместную инкубацию образцов сыворотки крови (предварительно обработанных как указано выше) и моноклональных мышинных антител к S - аденозил - L - ГЦ.

На второй стадии после отмывки проводили инкубацию с кроличьими анти-мышинами антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена.

На третьей стадии после отмывки проводили инкубацию с субстратной смесью, содержащей N - метил - 2 - пирролидон. После остановки реакции оптическую плотность растворов измеряли при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски была обратно пропорциональна уровню ГЦ в исследуемых образцах.

Для калибровки использовали препарат S - аденозил - L - ГЦ в 6 разных концентрациях (А - 2 мкмоль/л, В - 4 мкмоль/л, С - 8 мкмоль/л, D - 15 мкмоль/л, Е - 30 мкмоль/л, F - 50 мкмоль/л).

Минимально определяемый уровень ГЦ составил 1,0 мкмоль/л.

Кровь для исследования забирали в утренние часы из локтевой вены в охлажденные силиконизированные пробирки объемом 5 мл, содержащие комплексон КЗ. Свежесобранные образцы немедленно помещались на лед. Плазма выделялась путем центрифугирования со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 5 минут и помещалась в силиконовые пробирки. Образцы замораживались и доставлялись в специальном холодильнике в Институт по изучению лепры (г. Астрахань), где хранились при $t = -70^{\circ}\text{C}$ до проведения анализа.

Для проведения исследований использован вертикальный фотометр – анализатор иммуноферментных реакций «УНИПЛАН АИФР-01» (ЗАО «Пикон», Россия) в комплекте с промывателем планшетов автоматическим «ПРОПЛАН ППА-01» (ЗАО «Пикон», Россия).

2.4. Статистическая обработка материалов

Для статистической обработки данных использовали статистическую программу STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. и SPSS-16.

С целью проверки нормальности распределения использовали несколько способов: графический – оценка графического изображения распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q-Q); проведение оценки эксцесса и асимметрии; объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене.

Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля.

Так как в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для выявления статистических различий между изучаемыми явлениями использовали уровень статистической значимости p .

При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми, а при $p > 0,05$ различия были статистически незначимы.

Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p = 0,05$).

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 расчет диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), точности алгоритма, прогностической ценности положительного результата и прогностической ценности отрицательного результата.

Оценка алгоритма производилась с использованием Omnibus Test.

Для проверки значимости коэффициентов алгоритма использовали критерий Вальда. Также, рассчитывали прогностическую критериальную валидность теста (r).

С целью оценки качества разработанного алгоритма был проведён ROC-анализ, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

Нами была оценена клиническая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Были выделены следующие группы пациентов: с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом и с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА.

Для клинической характеристики данных пациентов регистрировались следующие симптомы: ангинозная боль, одышка, тошнота/рвота, утомляемость, тахикардия, кашель. Для каждой группы пациентов устанавливали частоту встречаемости симптомов и сопоставляли медианы.

В таблице 1, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, ангинозная боль встречалась в 20 случаях, что составило 100% и было сопоставимо, как по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,259$), так и по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,568$), и также сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,133$). Когорты пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом и с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, также были сопоставимы по данному показателю (ангинозная боль).

Одышка встречалась в 100% случаев у пациентов всех групп с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами, соответственно, статистических различий не было выявлено ни в одной из групп.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов

Показатель/Группа	ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами			
	эмфизематозный, n=25	бронхитический, n=20	смешанный, n=22	с эозинофилией и БА, n=21
1	2	3	4	5
Ангинозная боль, n (%)	15 (60)	20 (100) $\chi^2 = 1,27$; df = 1; p ₁ = 0,259	17 (77) $\chi^2 = 0,30$; df = 1; p ₁ = 0,582; $\chi^2 = 0,33$; df = 1; p ₂ = 0,568	10 (48) $\chi^2 = 0,21$; df = 1; p ₁ = 0,647; $\chi^2 = 2,25$; df = 1; p ₂ = 0,133; $\chi^2 = 0,94$; df = 1; p ₃ = 0,333
Одышка, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₃ = 0,999
Тошнота/рвота, n (%)	17 (68)	18 (90) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; p ₁ = 0,535	17 (77) $\chi^2 = 0,08$; df = 1; p ₁ = 0,777; $\chi^2 = 0,11$; df = 1; p ₂ = 0,739	11 (52) $\chi^2 = 0,29$; df = 1; p ₁ = 0,592; $\chi^2 = 1,21$; df = 1; p ₂ = 0,272; $\chi^2 = 0,62$; df = 1; p ₃ = 0,429
Утомляемость, n (%)	20 (80)	20 (100) $\chi^2 = 0,26$; df = 1; p ₁ = 0,609	20 (91) $\chi^2 = 0,09$; df = 1; p ₁ = 0,767; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; p ₂ = 0,829	14 (67) $\chi^2 = 0,16$; df = 1; p ₁ = 0,690; $\chi^2 = 0,75$; df = 1; p ₂ = 0,386; $\chi^2 = 0,45$; df = 1; p ₃ = 0,503
Тахикардия, n (%)	18 (72)	19 (95) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; p ₁ = 0,533	19 (86) $\chi^2 = 0,17$; df = 1; p ₁ = 0,679; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; p ₂ = 0,832	13 (62) $\chi^2 = 0,10$; df = 1; p ₁ = 0,747; $\chi^2 = 0,81$; df = 1; p ₂ = 0,368; $\chi^2 = 0,50$; df = 1; p ₃ = 0,480
Кашель, n (%)	19 (76)	20 (100) $\chi^2 = 0,39$; df = 1; p ₁ = 0,532	20 (91) $\chi^2 = 0,17$; df = 1; p ₁ = 0,680; $\chi^2 = 0,05$; df = 1; p ₂ = 0,829	13 (62) $\chi^2 = 0,19$; df = 1; p ₁ = 0,660; $\chi^2 = 1,03$; df = 1; p ₂ = 0,310; $\chi^2 = 0,67$; df = 1; p ₃ = 0,412
Кашель с мокротой, n (%)	18 (72)	20 (100) $\chi^2 = 0,55$; df = 1; p ₁ = 0,457	18 (82) $\chi^2 = 0,08$; df = 1; p ₁ = 0,773; $\chi^2 = 0,20$; df = 1; p ₂ = 0,654	14 (67) $\chi^2 = 0,03$; df = 1; p ₁ = 0,868; $\chi^2 = 0,75$; df = 1; p ₂ = 0,386; $\chi^2 = 0,19$; df = 1; p ₃ = 0,662

1	2	3	4	5
Жёсткое дыхание при аускультации лёгких, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₃ = 0,999
Сухие хрипы в лёгких при аускультации, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₃ = 0,999
Перкуторный коробочный звук, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999	22 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999	21 (100) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₁ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₂ = 0,999; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; p ₃ = 0,999

Примечание: p₁ - по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом; p₂ - по сравнению с пациентами с бронхитическим фенотипом; p₃ - по сравнению с пациентами со смешанным фенотипом.

Наиболее часто тошнота/рвота встречалась в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в 18 случаях, что составило 90%, и было сопоставимо, как по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,535$), так и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,739$) и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,272$).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, также была отмечена наибольшая встречаемость такого симптома, как утомляемость - в 20 случаях, что составило 100% и было сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,609$), с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,829$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,386$).

Тахикардия в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом была у 19 пациентов, что составило 95% и было сопоставимо по сравнению, как с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,533$), так и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,832$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,368$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, кашель наблюдался у 20 пациентов, что составило 100% и было сопоставимо, по сравнению с остальными группами, а в частности с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,532$), с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,829$) и с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,310$).

Кашель с мокротой был отмечен у 20 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что составило 100%, что было сопоставимо, как по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,457$), так и по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,654$), и с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,386$).

Такие симптомы, как жёсткое дыхание при аускультации лёгких, сухие

хрипы в лёгких при аускультации и перкуторный коробочный звук встречались в 100% случаев у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со всеми фенотипами и статистических различий по данному показателю между различными фенотипами выявлено не было.

Таким образом, наибольшая частота встречаемости таких симптомов, как: ангинозная боль, тошнота/рвота, утомляемость, тахикардия, кашель, кашель с мокротой была отмечена среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, а такие 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.

На следующем этапе работы мы провели гендерно - анамнестическую характеристику пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Для гендерно - анамнестической характеристики были выбраны следующие показатели: пол, возраст, наличие АГ в анамнезе, СД, ОНМК, стенокардии, перенесенного в прошлом Q - образующего и не Q - образующего ИМ, осложненного ИМ.

Исходя из данных таблицы 2, очевидно преобладание мужчин с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами. Количество пациентов мужского пола в группе с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом составило 21 человек (84%), а женщин 4 (16%).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, также выявлено преобладание мужчин – 19 человек (95%), а женщин - 1 (5%). В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом количество мужчин составило - 20 (91%), а женщин - 2 (9%). В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА мужчин было 17 (81%), а женщин - 4 (19%).

Наибольший возраст пациентов отмечался в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом - 58 [49; 59] лет.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, возраст пациентов составил - 57 [46; 59] лет, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с

эмфизематозным фенотипом - 56,5 [50; 59] лет, а среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА - 54 [44; 58] года.

Наиболее часто АГ встречалась у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что составило 15 случаев (75%), что было сопоставимо, по сравнению как с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,833$), так и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,948$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,808$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ СД также чаще встречался при бронхитическом фенотипе, (5 случаев (25%)), что было сопоставимо по сравнению как с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,807$), так и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,948$), так и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,484$).

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, ОНМК было отмечено у пациентов с бронхитическим фенотипом в 2 случаях (10%), что было сопоставимо по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,756$), также с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,665$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,999$).

Стенокардия чаще всего встречалась среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом - 6 случаев, (30%), что было сопоставимо, как по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,588$), также с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,944$) и с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,546$).

Таблица 2 - Гендерно - анамнестическая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов

Показатель/Группа	ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами			
	эмфизематоз- ный, n=25	бронхитический, n=20	смешанный, n=22	с эозинофилией и БА, n=21
1	2	3	4	5
Пол: мужчины, n (%)	21 (84)	19 (95) $\chi^2 = 0,08$; df = 1; $p_1 = 0,778$	20 (91) $\chi^2 = 0,03$; df = 1; $p_1 = 0,853$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,921$	17 (81) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,933$; $\chi^2 = 0,12$; df = 1; $p_2 = 0,726$; $\chi^2 = 0,07$; df = 1; $p_3 = 0,796$.
женщины, n (%)	4 (16)	1 (5) χ^2 с п. Йетса = 0,33; df = 1; $p_1 = 0,567$	2 (9) χ^2 с п. Йетса = 0,04; df = 1; $p_1 = 0,850$; χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; $p_2 = 0,905$	4 (19) χ^2 с попра. Йетса = 0,02; df = 1; $p_1 = 0,876$; χ^2 с попра. Йетса = 0,55; df = 1; $p_2 = 0,457$; χ^2 с попра. Йетса = 0,15; df = 1; $p_3 = 0,702$
Возраст, лет	56,5 [50;59]	58 [49;59] $\chi^2 = 0,20$; df = 1; $p_1 = 0,658$	57 [46;59] $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,999$; $\chi^2 = 0,20$; df = 1; $p_2 = 0,658$	54 [44;58] $\chi^2 = 0,30$; df = 1; $p_1 = 0,524$; $\chi^2 = 0,97$; df = 1; $p_2 = 0,324$; $\chi^2 = 0,30$; df = 1; $p_3 = 0,584$
АГ, n (%)	17 (68)	15 (75) $\chi^2 = 0,04$; df = 1; $p_1 = 0,833$	16 (73) $\chi^2 = 0,02$; df = 1; $p_1 = 0,883$; $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_2 = 0,948$	14 (67) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,966$; $\chi^2 = 0,06$; df = 1; $p_2 = 0,808$; $\chi^2 = 0,03$; df = 1; $p_3 = 0,855$
СД, n (%)	4 (16)	5 (25) χ^2 с п. Йетса = 0,06; df = 1; $p_1 = 0,807$	4 (18) χ^2 с п. Йетса = 0,05; df = 1; $p_1 = 0,829$; χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; $p_2 = 0,948$	2 (10) χ^2 с п. Йетса = 0,02 df = 1; $p_1 = 0,893$; χ^2 с п. Йетса = 0,49; df = 1; $p_2 = 0,484$; χ^2 с п. Йетса = 0,08; df = 1; $p_3 = 0,782$
ОНМК, n (%)	2 (8)	2 (10) χ^2 с п. Йетса = 0,10; df = 1; $p_1 = 0,756$	2 (9) χ^2 с п. Йетса = 0,16; df = 1; $p_1 = 0,690$; χ^2 с п. Йетса = 0,19; df = 1; $p_2 = 0,665$	1 (5) χ^2 с п. Йетса = 0,03; df = 1; $p_1 = 0,855$; χ^2 с п. Йетса = 0,01 df = 1; $p_2 = 0,999$; χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; $p_3 = 0,938$

1	2	3	4	5
Стенокардия, n (%)	4 (16)	6 (30) χ^2 с п. Йетса = 0,29; df = 1; p ₁ = 0,588	5(23) χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₁ = 0,907; χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₂ = 0,944	3 (14) χ^2 с п. Йетса = 0,07; df = 1; p ₁ = 0,788; χ^2 с п. Йетса = 0,37; df = 1; p ₂ = 0,546; χ^2 с п. Йетса = 0,04; df = 1; p ₃ = 0,838
Перенесенный в прошлом Q образующий ИМ, n (%)	8 (32)	8 (40) χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₁ = 0,928	8 (36) χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₁ = 0,945; χ^2 с п. Йетса = 0,02; df = 1; p ₂ = 0,895	5 (24) χ^2 с п. Йетса = 0,02; df = 1; p ₁ = 0,885; χ^2 с п. Йетса = 0,23; df = 1; p ₂ = 0,629; χ^2 с п. Йетса = 0,12; df = 1; p ₃ = 0,734
Перенесенный в прошлом не Q образующий ИМ, n (%)	5 (20)	7 (35) χ^2 с п. Йетса = 0,28; df = 1; p ₁ = 0,596	7 (32) χ^2 с п. Йетса = 0,15; df = 1; p ₁ = 0,697; χ^2 с п. Йетса = 0,02; df = 1; p ₂ = 0,877	4 (19) χ^2 с п. Йетса = 0,09; df = 1; p ₁ = 0,765; χ^2 с п. Йетса = 0,29; df = 1; p ₂ = 0,592; χ^2 с п. Йетса = 0,16; df = 1; p ₃ = 0,688
Осложненный ИМ, n (%)	9 (36)	12 (60) χ^2 с п. Йетса = 0,49; df = 1; p ₁ = 0,486	12 (55) χ^2 с п. Йетса = 0,28; df = 1; p ₁ = 0,600; χ^2 = 0,03; df = 1; p ₂ = 0,852	6 (29) χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₁ = 0,934; χ^2 с п. Йетса = 0,97; df = 1; p ₂ = 0,324; χ^2 с п. Йетса = 0,69; df = 1; p ₃ = 0,407
Неосложненный ИМ, n (%)	16 (64)	8 (40) χ^2 с п. Йетса = 0,41; df = 1; p ₁ = 0,524	10 (46) χ^2 = 0,47; df = 1; p ₁ = 0,491; χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₂ = 0,955	15 (71) χ^2 = 0,06; df = 1; p ₁ = 0,814; χ^2 с поправкой Йетса = 0,67; df = 1; p ₂ = 0,412; χ^2 = 0,79; df = 1; p ₃ = 0,374

Примечание: p₁ - по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом; p₂ - по сравнению с пациентами с бронхитическим фенотипом; p₃ - по сравнению с пациентами со смешанным фенотипом.

Перенесенный в прошлом Q ИМ, встречался в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в 8 случаях (40%), что было сопоставимо, как в сравнении с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,928$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,895$), и с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,629$).

Перенесенный в прошлом не Q ИМ, встречался у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в 7 случаях (35%), что было сопоставимо, как в сравнении с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,596$), также сопоставимо, с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,877$), так и сопоставимо, в сравнении с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,592$).

Осложненный ИМ (отёк лёгких и кардиогенный шок) встречался в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом - 12 случаев (60%), что было сопоставимо, как по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,486$), также сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,852$), и также сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,324$).

Неосложненный ИМ чаще всего встречался в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА - 15 случаев, что составило 71%, что было сопоставимо, как по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,814$), также сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом ($p=0,412$), и также сопоставимо, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,374$).

Таким образом, нами 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 (95%).

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.

В дальнейшем мы провели распределение пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами в зависимости от наличия вредных привычек, таких как: курение и употребление алкоголя.

Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами в зависимости от наличия вредных привычек

Показатель /Группа	ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами			
	эмфизематозный, n=25	бронхитический, n=20	смешанный, n=22	с эозинофилией и БА, n=21
Курение, n (%)	25 (100)	20 (100) $\chi^2=0,01$; df=1; $p_1=0,999$	22 (100) $\chi^2=0,01$; df=1; $p_1=0,999$; $\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,999$	21 (100) $\chi^2=0,01$; df=1; $p_1=0,999$; $\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,999$; $\chi^2=0,01$; df=1; $p_3=0,999$
Употребление алкоголя, n (%)	2(8)	2 (10) χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; $p_1=0,756$	2 (9) χ^2 с п. Йетса=0,16; df=1; $p_1=0,690$; χ^2 с п. Йетса=0,19; df=1; $p_2=0,665$	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; $p_1=0,855$; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; $p_2=0,999$; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; $p_3=0,938$

Примечание: p_1 - по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом; p_2 - по сравнению с пациентами с бронхитическим фенотипом; p_3 - по сравнению с пациентами со смешанным фенотипом.

Из таблицы 3 видно, что курение в анамнезе встречалось в 100% случаев среди всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, вне зависимости от фенотипа.

Наибольшее количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем было в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом - 2 случая,

что составило 10%, что было сопоставимо, по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,756$), также сопоставимо, по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,665$), и сопоставимо, по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,999$).

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

Мы изучили уровень ГЦ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами. Было проведено исследование уровня ГЦ у пациентов следующих групп: пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом и пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, а также у соматически здоровых лиц.

Таблица 4 - 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.

По данным таблицы 4 нами были получены следующие значения уровня ГЦ в исследуемых группах: в группе контроля значение медианы уровня ГЦ составило 10,2 мкмоль /л при интерпроцентильных размахах [6,2; 14,2].

В группе пациентов с ИМ без ХОБЛ значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 17,9 [7,5; 25,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ было выявлено наибольшее значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ – 31,7 [9,2; 49,4] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таким образом, при ИМ на фоне ХОБЛ наблюдался самый высокий уровень ГЦ в плазме крови, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Таблица 5 - 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: p₁ - с группой контроля; p₂ - с пациентами с эозинофилией и БА; p₃ - с пациентами с эмфизематозным фенотипом; p₄ - с пациентами со смешанным фенотипом.

По результатам, приведенным в таблице 5, нами были получены следующие значения уровня ГЦ в исследуемых группах: у группы контроля значение медианы уровня ГЦ составило 10,2 мкмоль /л при интерпроцентильных размахах [6,2; 14,2].

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 16,5 [9,2; 22,2] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p=0,031).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 25,1 [11,5; 32,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p<0,001) и статистически значимо выше, в сравнении с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА (p=0,001).

У группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 38,3 [13,2; 44,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p<0,001), также статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА (p<0,001) и статистически значимо выше, по

сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,021$).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом отмечалось наибольшее значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ - 45 [14,1; 51,9] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, как по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p<0,001$), также по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p<0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,031$).

Таким образом, при сочетании ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом наблюдался самый высокий уровень ГЦ в плазме крови, что было статистически значимо выше, по сравнению как с группой контроля, так и с группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, с эмфизематозным фенотипом и со смешанным фенотипом.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ
НОРМОГОМОЦИСТЕИНЕМИИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА
ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ

Нами был проведен анализ частоты встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов исследуемых групп.

По данным, представленным в таблице 6, выявлено, что в группе пациентов с ИМ без ХОБЛ у 35 человек уровень ГЦ находился в пределах контрольных значений (5; 95 процентиля уровня ГЦ в группе соматически здоровых), что составило 70% от общего числа обследованных пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Таблица 6 - 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, %)
Пациенты с ИМ без ХОБЛ (n = 50)	35 (70)	15 (30) $\chi^2 = 5,43$; df = 1; $p_1 = 0,02$
Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (n = 88)	16 (18) $\chi^2 = 15,79$; df = 1; $p_2 < 0,001$	72 (82) $\chi^2 = 24,88$; 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.

Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ без ХОБЛ составило 15 человек (30%), что статистически значимо реже ($p=0,02$) по сравнению с количеством пациентов с НГЦ в данной группе.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ 16 человек не имели ГГЦ, что составило 18% от общего количества обследованных пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и выявлялось статистически значимо реже по сравнению с группой пациентов с ИМ без ХОБЛ с НГЦ ($p<0,001$).

Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ составило 72 человека (82%), что статистически значимо чаще ($p<0,001$), по сравнению с количеством пациентов с НГЦ в данной группе, а также статистически значимо чаще ($p=0,002$), по сравнению с количеством пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Таким образом, при изучении частоты ГГЦ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ было выявлено, что при ИМ без ХОБЛ ГГЦ встречалась статистически значимо реже (в 2,33 раза) ($p=0,02$), чем НГЦ.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 4,5 раза) ($p<0,001$), чем НГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ НГЦ встречалась статистически значимо реже (в 2,2 раза) ($p<0,001$), чем НГЦ при ИМ без ХОБЛ, а ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 4,8 раза) ($p=0,002$), чем ГГЦ при ИМ без ХОБЛ.

В таблице 7 показано, что в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА у 6 человек уровень ГЦ находился в пределах контрольных значений, что составило 29% от общего числа обследованных пациентов данной группы.

Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА составило 15 человек (71%), что сопоставимо ($p=0,177$), по сравнению с количеством пациентов с НГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом 5 человек не имели ГГЦ, что составило 20% от общего количества обследованных пациентов данной группы и сопоставимо, по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с НГЦ с эозинофилией и БА ($p=0,846$).

Количество пациентов с ГГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом составило 20 человек (80%), что статистически значимо чаще ($p=0,025$), по сравнению с НГЦ в данной группе, а также сопоставимо ($p=0,802$), по сравнению с количеством пациентов с ГГЦ в группе с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА.

Таблица 7 - Частота встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами

Группа ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами	Количество пациентов с НГЦ (n, %)	Количество пациентов с ГГЦ (n, %)
с эозинофилией и БА, n=21	6 (29)	15 (71) χ^2 с п. Йетса = 1,82; df = 1; p ₁ = 0,177
эмфизематозный, n=25	5 (20) χ^2 с п. Йетса = 0,04; df = 1; p ₂ = 0,846	20 (80) χ^2 с п. Йетса = 5,06; df=1; p ₁ = 0,025; χ^2 = 0,06; df = 1; p ₅ = 0,802
смешанный, n=22	3 (14) χ^2 с п. Йетса = 0,37; df = 1; p ₂ = 0,544 χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; p ₃ = 0,917	19 (86) χ^2 с п. Йетса = 6,77; df=1; p ₁ = 0,009; χ^2 = 0,17; df = 1; p ₅ = 0,680; χ^2 = 0,03; df = 1; p ₆ = 0,860
бронхитический, n=20	2 (10) χ^2 с п. Йетса = 0,72; df = 1; p ₂ = 0,396; χ^2 с п. Йетса = 0,14; df = 1; p ₃ = 0,704; χ^2 с п. Йетса = 0,02; df = 1; p ₄ = 0,880	18 (90) χ^2 с п. Йетса = 7,54; df=1; p ₁ = 0,006; χ^2 = 0,24; df = 1; p ₅ = 0,622; χ^2 = 0,07; df = 1; p ₆ = 0,790 χ^2 = 0,01; df = 1; p ₇ = 0,927

Примечание: p₁ – с количеством пациентов с НГЦ в соответствующей подгруппе; p₂ – с НГЦ с эозинофилией и БА; p₃ – с НГЦ с эмфизематозным фенотипом; p₄ – с НГЦ со смешанным фенотипом; p₅ – с ГГЦ с эозинофилией и БА; p₆ – с ГГЦ с эмфизематозным фенотипом; p₇ – с ГГЦ со смешанным фенотипом.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом НГЦ была выявлена у 3 человек, что составило 14% от количества пациентов данной группы и было сопоставимо, как по сравнению с пациентами с НГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА (p=0,544), так и по сравнению с пациентами с НГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом (p=0,917).

Количество пациентов с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом составило 19 человек (86%), что сопоставимо (p=0,009) по сравнению с НГЦ в данной группе, а также сопоставимо (p=0,680), по сравнению с ГГЦ с ИМ на

фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА и с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом было выявлено 2 человека с НГЦ, что составило 10% от общего числа обследованных данной группы и сопоставимо, по сравнению как с пациентами с НГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,396$), также сопоставимо, по сравнению с пациентами с НГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ($p=0,704$), так и по сравнению с НГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ($p=0,880$).

Количество пациентов с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом составило 18 человек (90%), что было статистически значимо чаще ($p=0,006$), по сравнению с НГЦ в данной группе, также сопоставимо ($p=0,622$), по сравнению с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, с эмфизематозным фенотипом ($p=0,790$) и со смешанным фенотипом ($p=0,927$).

Группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом по количеству пациентов с ГГЦ были сопоставимы. Однако, количество пациентов с ГГЦ в группе с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом было сопоставимо ($p=0,927$), по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом.

Таким образом, при изучении частоты встречаемости ГГЦ у пациентов исследуемых групп было установлено, что при ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ГГЦ была сопоставима ($p=0,177$) по сравнению с НГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 4 раза) ($p=0,025$), чем НГЦ.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 6,33 раза) ($p=0,009$), чем НГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом ГГЦ встречалась также статистически значимо чаще (в 9 раз) ($p<0,006$), чем НГЦ.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом НГЦ встречалась реже, по сравнению со всеми остальными группами пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с НГЦ.

5.2 Частота осложнений инфаркта миокарда среди пациентов с инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни лёгких и на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких

Далее нами было проведено изучение частоты встречаемости осложнений ИМ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов в зависимости от уровня ГЦ.

Была изучена частота встречаемости таких осложнений ИМ, как: нарушения ритма и проводимости (синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, ФП, АВ-блокада I-II ст.), кардиогенный шок, отёк лёгких, летальный исход.

Для каждой исследуемой группы пациентов устанавливали частоту встречаемости осложнений в зависимости от уровня ГЦ и сопоставляли медианы.

Данные представлены в таблицах: 8, 9, 10, 11, 12.

Так, по данным, представленным в таблице 8, у 5 пациентов с ИМ без ХОБЛ была выявлена синусовая тахикардия, что составило 10%.

Количество пациентов с ИМ без ХОБЛ с синусовой тахикардией при ГГЦ было сопоставимо с ИМ без ХОБЛ при НГЦ ($p=0,388$).

Желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 7 пациентов с ИМ без ХОБЛ, что составило 14%.

Среди пациентов с ИМ без ХОБЛ с желудочковой экстрасистолией пациенты с ГГЦ встречались чаще, чем пациенты с ИМ без ХОБЛ с НГЦ ($p=0,318$).

У пациентов с ИМ без ХОБЛ, ФП была отмечена у 2 пациентов, что составило 4%, из которых 1 пациент был с НГЦ, а другой с ГГЦ.

У пациентов с ИМ без ХОБЛ АВ-блокада I-II ст. наблюдалась у 2 пациентов (4%), из них 1 пациент с НГЦ, другой с ГГЦ.

Кардиогенный шок был отмечен у 3 пациентов с ИМ без ХОБЛ, что составило 6%, и у всех 3 пациентов с ИМ без ХОБЛ с кардиогенным шоком наблюдалась ГГЦ.

Также у 3 пациентов с ИМ без ХОБЛ были выявлены отёк лёгких (6%) и все пациенты имели ГГЦ.

Ни у одного пациента с ИМ без ХОБЛ не наблюдалось летального исхода.

Таблица 8 – Частота осложнений ИМ в исследуемых группах в зависимости от уровня ГЦ

Осложнения		Группа пациентов			
		Пациенты с ИМ без ХОБЛ, n=50		Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n=88	
		с НГЦ (n=35)	с ГГЦ (n=15)	с НГЦ (n=16)	с ГГЦ (n=72)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	Синусовая тахикардия	2 (4)	3 (6) χ^2 с п. Йетса=0,75; df=1; p ₁ =0,388	4 (5) χ^2 с п. Йетса=1,59; df=1; p ₂ =0,207	22 (25) χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₁ =0,971; χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; p ₃ =0,749
	Желудочковая экстрасистолия	3 (6)	4 (8) χ^2 с п. Йетса=1,00; df=1; p ₁ =0,318	4 (5) χ^2 с п. Йетса=0,85; df=1; p ₂ =0,357	11 (13) χ^2 с п. Йетса=0,17; df=1; p ₁ =0,678; χ^2 с п. Йетса=0,26; df=1; p ₃ =0,612
	Фибрилляция предсердий	1 (2)	1 (2) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p ₁ =0,857	3 (3) χ^2 с п. Йетса=1,49; df=1; p ₂ =0,222	12 (14) χ^2 с п. Йетса=0,04; df=1; p ₁ =0,848; χ^2 с п. Йетса=0,22; df=1; p ₃ =0,638
	АВ-блокада I-II ст.	1 (2)	1 (2) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p ₁ =0,857	-	4 (5) χ^2 с п. Йетса=0,20; df=1; p ₃ =0,654
Кардиогенный шок, n (%)		-	3 (6)	-	8 (9) χ^2 с п. Йетса=0,16; df=1; p ₃ =0,692
Отёк лёгких, n (%)		-	3 (6)	-	12 (14) χ^2 с п. Йетса=1,42; df=1; p ₁ =0,233; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₃ =0,914
Летальный исход, n (%)		-	-	-	1 (1)

Примечание: p₁ – по сравнению с пациентами с НГЦ в соответствующей группе пациентов; p₂ – по сравнению с пациентами с НГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ; p₃ – по сравнению с пациентами с ГГЦ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ синусовая тахикардия отмечалась у 26 пациентов, что составило 30% и это было сопоставимо по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ ($p=0,051$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с синусовой тахикардией с ГГЦ было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с синусовой тахикардией с НГЦ ($p=0,971$). Среди пациентов с НГЦ синусовая тахикардия была сопоставима с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ при НГЦ ($p=0,207$). Количество пациентов с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с синусовой тахикардией было сопоставимо, с количеством пациентов с ГГЦ с ИМ без ХОБЛ с синусовой тахикардией ($p=0,749$).

Желудочковая экстрасистолия была отмечена у 15 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что составило 17%. Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с желудочковой экстрасистолией 11 человек имели ГГЦ. Наблюдалось сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с желудочковой экстрасистолией с НГЦ, по сравнению с ИМ без ХОБЛ с данным осложнением с НГЦ ($p=0,357$).

Также, наблюдалось сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с желудочковой экстрасистолией при ГГЦ, в сравнении с ИМ без ХОБЛ при ГГЦ ($p=0,612$).

В группе с ИМ на фоне ХОБЛ ФП встречалась у 15 пациентов (17%), из них 3 имели НГЦ, а 12 имели ГГЦ.

Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ с ФП были сопоставимы с группой ИМ без ХОБЛ с данным осложнением ($p=0,081$). Отмечалось сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при НГЦ, относительно группы с ИМ без ХОБЛ с НГЦ ($p=0,222$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ФП при ГГЦ было сопоставимо, с ИМ без ХОБЛ с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,638$).

АВ-блокада I-II ст. наблюдалась у 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что составило 5% от общего числа обследованных данной группы и было сопоставимо с ИМ без ХОБЛ ($p=0,772$). Среди 4 пациентов с данным осложнением в исследуемой группе у всех была отмечена ГГЦ. Было выявлено сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с данным осложнением при ГГЦ, в сравнении с ИМ без ХОБЛ при ГГЦ ($p=0,654$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ кардиогенный шок был выявлен у 8 пациентов с ГГЦ (9%), при НГЦ не было отмечено ни одного случая кардиогенного шока. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ встречалось чаще, чем с ИМ без ХОБЛ с данным осложнением ($p=0,787$). Выявлено сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при ГГЦ, по сравнению с ИМ без ХОБЛ при ГГЦ ($p=0,692$).

У 12 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при ГГЦ были отмечены отёк лёгких (14%) и ни одного случая данного осложнения в исследуемой группе при НГЦ.

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ было сопоставимо с ИМ без ХОБЛ ($p=0,333$). Выявлено сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при ГГЦ, по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ при ГГЦ ($p=0,914$).

Летальный исход был отмечен у 1 пациента с ИМ на фоне ХОБЛ при ГГЦ (1%).

Таким образом, наблюдалась сопоставимая встречаемость исследуемых осложнений ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ 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 у 1 пациента с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ.

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

По данным таблицы 9 видно, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, синусовая тахикардия встречалась у 5 пациентов, что составило 24% от общего числа обследованных данной группы. 4 пациента исследуемой группы с синусовой тахикардией имели ГГЦ, что сопоставимо ($p=0,863$), с пациентами исследуемой группы с данным осложнением при НГЦ.

Таблица 9 - Частота встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА в зависимости от уровня ГЦ

Осложнения		Группа пациентов	
		ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, n=21	
		с НГЦ (n=6)	с ГГЦ (n=15)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	Синусовая тахикардия	1 (5)	4 (19) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p=0,863
	Желудочковая экстрасистолия	1 (5)	2 (10) χ^2 с п. Йетса=0,26; df=1; p=0,611
	Фибрилляция предсердий	1 (5)	2 (10) χ^2 с п. Йетса=0,26; df=1; p=0,611
	АВ-блокада I-II ст.	-	1 (5)
Кардиогенный шок, n (%)		-	1 (5)
Отёк лёгких, n (%)		-	2 (10)
Летальный исход, n (%)		-	-

Примечание: p – по сравнению с пациентами с НГЦ.

Экстрасистолия была отмечена у 3 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА (14%), из которых 1 пациент не имел ГГЦ, а 2 имели ГГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, ФП наблюдалась у 3 пациентов (14%), из них у 1 пациента наблюдалась НГЦ, а у 2 ГГЦ, что было сопоставимо (p=0,611).

АВ - блокада I - II ст. отмечалась у 1 пациента с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, что составило 5% от общего числа обследованных пациентов данной группы и у данного пациента наблюдалась ГГЦ.

Среди пациентов ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, кардиогенный шок наблюдался у 1 пациента (4,8%), и данный пациент имел ГГЦ.

Отёк лёгких наблюдался у 2 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА (10%), и все 2 пациента имели ГГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА не было отмечено ни одного летального исхода.

Далее мы изучили частоту встречаемости осложнений ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом в зависимости от уровня ГЦ.

Данные представлены в таблице 10.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом синусовая тахикардия была отмечена у 7 пациентов, что составило 28%. Наблюдалось сопоставимое количество пациентов исследуемой группы с данным осложнением при ГГЦ, по сравнению с НГЦ ($p=0,837$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с синусовой тахикардией с НГЦ было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,514$). Также, было сопоставимо количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с синусовой тахикардией с ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,840$). (табл.10).

Таблица 10 - Частота встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом в зависимости от уровня ГЦ

Осложнения		Группа пациентов	
		ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, n=25	
		с НГЦ (n=5)	с ГГЦ (n=20)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	Синусовая тахикардия	1 (4) χ^2 с п. Йетса=0,43; df=1; $p_2=0,514$	6 (24) χ^2 с п. Йетса=0,04; df=1; $p_1=0,837$; χ^2 с п. Йетса=0,04; df=1; $p_2=0,840$
	Желудочковая экстрасистолия	1 (4) χ^2 с п. Йетса=0,43; df=1; $p_2=0,514$	3 (12) χ^2 с п. Йетса=0,19; df=1; $p_1=0,663$; χ^2 с п. Йетса=0,13; df=1; $p_2=0,717$
	Фибрилляция предсердий	1 (4) χ^2 с п. Йетса=0,43; df=1; $p_2=0,514$	3 (12) χ^2 с п. Йетса=0,19; df=1; $p_1=0,663$; χ^2 с п. Йетса=0,13; df=1; $p_2=0,717$
	АВ-блокада I-II ст.	-	1 (4) χ^2 с п. Йетса=0,29; df=1; $p_2=0,592$
Кардиогенный шок, n (%)		-	2 (8); χ^2 с п. Йетса=0,08; df=1; $p_2=0,773$
Отёк лёгких, n (%)		-	3 (12) χ^2 с п. Йетса=0,13; df=1; $p_2=0,717$
Летальный исход, n (%)		-	-

Примечание: p_1 – по сравнению с пациентами с НГЦ; p_2 – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА в соответствующих группах.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом желудочковая экстрасистолия отмечалась у 4 (16%), из которых 1 был с НГЦ, а 3 с ГГЦ, что было сопоставимо ($p=0,663$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с экстрасистолией с НГЦ было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,514$). Также, было сопоставимо количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с экстрасистолией при ГГЦ с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением с ГГЦ ($p=0,717$).

По данным таблицы 10, у 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом отмечалась ФП, что составило 16% от общего числа обследованных данной группы. Было выявлено сопоставимое количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ, в сравнении с пациентами исследуемой группы с данным осложнением при НГЦ ($p=0,663$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с ФП при НГЦ было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,514$). Также, было сопоставимо количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ, с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,717$).

АВ - блокада I-II ст. встречалась у 1 человека с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, что составило 4% от общего числа обследованных, и данный пациент имел ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,592$).

Кардиогенный шок наблюдался у 2 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, что составило 8% от общего количества обследованных данной группы и оба имели ГГЦ. Наблюдалось сопоставимое количества пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с кардиогенным шоком при ГГЦ, по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,773$).

Отёк лёгких встречался у 3 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом (12%) и у всех 3 пациентов была отмечена ГГЦ.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом не было отмечено ни одного летального исхода.

Далее мы изучили частоту встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом в зависимости от уровня ГЦ.

В таблице 11, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, синусовая тахикардия встречалась у 7 пациентов, что составило 32% от общего количества пациентов данной группы, из которых 1 пациент был с НГЦ, а 6 пациентов с ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с синусовой тахикардией с НГЦ было сопоставимо, как с количеством пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,712$), так и с количеством пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при НГЦ ($p=0,628$).

Также, было сопоставимо количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с синусовой тахикардией при ГГЦ, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,895$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,801$).

Желудочковая экстрасистолия отмечалась у 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, что составило 18% от общего числа обследованных данной группы. Было выявлено сопоставимое увеличение количества пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с экстрасистолией с ГГЦ, по отношению к пациентам исследуемой группы с данным осложнением при НГЦ ($p=0,862$).

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с экстрасистолией при НГЦ, было сопоставимо, как с количеством пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,712$), так и с количеством пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при НГЦ ($p=0,628$). Было выявлено со-

поставимое увеличение количества пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с экстрасистолией при ГГЦ, по отношению к группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,757$).

Таблица 11 – Частота встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом в зависимости от уровня ГЦ

Осложнения		Группа пациентов	
		ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, n=22	
		с НГЦ (n=3)	с ГГЦ (n=19)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	Синусовая тахикардия	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_2=0,712$; χ^2 с п. Йетса=0,23; df=1; $p_3=0,628$	6 (27) χ^2 с п. Йетса=0,34; df=1; $p_1=0,558$; χ^2 с п. Йетса=0,02; df=1; $p_2=0,895$; χ^2 с п. Йетса=0,06; df=1; $p_3=0,801$
	Желудочковая экстрасистолия	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_2=0,712$; χ^2 с п. Йетса=0,23; df=1; $p_3=0,628$	3 (14) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; $p_1=0,862$; χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; $p_2=0,757$; χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_3=0,704$
	Фибрилляция предсердий	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_2=0,712$; χ^2 с п. Йетса=0,23; df=1; $p_3=0,628$	3 (14) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; $p_1=0,862$; χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; $p_2=0,757$; χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_3=0,704$
	АВ-блокада I-II ст.	-	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,32; df=1; $p_2=0,569$; χ^2 с п. Йетса=0,48; df=1; $p_3=0,490$
Кардиогенный шок, n (%)		-	2 (9) χ^2 с п. Йетса=0,06; df=1; $p_2=0,805$; χ^2 с п. Йетса=0,23; df=1; $p_3=0,634$
Отёк лёгких, n (%)		-	3 (14) χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; $p_2=0,757$; χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; $p_3=0,704$
Летальный исход, n (%)		-	-

Примечание: p_1 – по сравнению с пациентами с НГЦ; p_2 – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА в соответствующих группах; p_3 – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом в соответствующих группах.

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с экстрасистолией при ГГЦ, было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,704$).

У 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом наблюдалась ФП, что составило 18% от общего количества обследованных данной

группы, из которых 1 имел НГЦ, а 3 ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с ФП при НГЦ было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при НГЦ ($p=0,712$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при НГЦ ($p=0,628$). Также, было сопоставимо количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ФП при ГГЦ, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,757$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,704$).

АВ - блокада I-II ст. встречалась у 1 пациента с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, что составило 5% от общего числа обследованных данной группы с ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ, было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,569$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,490$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом кардиогенный шок наблюдался у 2 пациентов (9%), и оба имели ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом с кардиогенным шоком при ГГЦ, было сопоставимо как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА ($p=0,805$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,634$).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом у 3 пациентов наблюдался отёк лёгких, что составило 14% от общего количества обследованных данной группы ($p=0,791$). Наблюдалось увеличение количества пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ, по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,757$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ, было сопоставимо с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,704$).

Ни у одного пациента с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом не было летального исхода.

В дальнейшем мы провели изучение частоты встречаемости осложнений ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в зависимости от уровня ГЦ.

Данные представлены в таблице 12.

В таблице 12, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, синусовая тахикардия наблюдалась у 7 человек, что составило 35% от общего числа обследованных данной группы, из которых у 1 была НГЦ, а у 6 – ГГЦ.

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с синусовой тахикардией при НГЦ, было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при НГЦ ($p=0,863$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при НГЦ ($p=0,777$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при НГЦ ($p=0,546$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с синусовой тахикардией при ГГЦ, было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,953$), также и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,863$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,802$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, экстрасистолия отмечалась у 4 пациентов (20%), из них 1 с НГЦ, а 3 с ГГЦ, ($p=0,999$).

Таблица 12 - Частота встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом в зависимости от уровня ГЦ

Осложнения		Группа пациентов	
		ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, n=20	
		с НГЦ (n=2)	с ГГЦ (n=18)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	Синусовая тахикардия	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p ₂ =0,863; χ^2 с п. Йетса=0,08; df=1; p ₃ =0,777; χ^2 с п. Йетса=0,36; df=1; p ₄ =0,546	6 (30) χ^2 с п. Йетса=0,15; df=1; p ₁ =0,698; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₂ =0,953; χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p ₃ =0,863; χ^2 с п. Йетса=0,06; df=1; p ₄ =0,802
	Экстрасистолия	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,03; df=1; p ₂ =0,863; χ^2 с п. Йетса=0,08; df=1; p ₃ =0,777; χ^2 с п. Йетса=0,36; df=1; p ₄ =0,546	3 (15) χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₁ =0,999; χ^2 с п. Йетса=0,06; df=1; p ₂ =0,800; χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; p ₃ =0,749; χ^2 с п. Йетса=0,14; df=1; p ₄ =0,705
	Фибрилляция предсердий	-	4 (20) χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₂ =0,918; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₃ =0,949; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₄ =0,999
	АВ-блокада I-II ст.	-	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,37; df=1; p ₂ =0,545; χ^2 с п. Йетса=0,43; df=1; p ₃ =0,513; χ^2 с п. Йетса=0,47; df=1; p ₄ =0,491
Кардиогенный шок, n (%)		-	3 (15) χ^2 с п. Йетса=0,06; df=1; p ₂ =0,806; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₃ =0,956; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₄ =0,999
Отёк лёгких, n (%)		-	4 (20) χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₂ =0,918; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₃ =0,949; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₄ =0,999
Летальный исход, n (%)		-	1 (5) χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₂ =0,904; χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₃ =0,979;

		χ^2 с п. Йетса=0,01; df=1; p ₄ =0,999
--	--	---

Примечание: p₁ – по сравнению с пациентами с НГЦ; p₂ – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА в соответствующих группах; p₃ – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом в соответствующих группах; p₄ – по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом в соответствующих группах.

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с экстрасистолией при ГГЦ, было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с при ГГЦ ($p=0,800$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,749$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,705$).

У 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом (20%) наблюдалась ФП и у всех пациентов отмечалась ГГЦ. Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с ФП при ГГЦ было сопоставимо как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,918$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,949$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,999$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, АВ-блокада I-II ст. наблюдалась у 1 человека, что составило 5% от общего количества данной группы, и у него выявлялась ГГЦ ($p=0,158$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с АВ-блокадой I-II ст. при ГГЦ, было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,545$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,513$), так с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,491$).

Кардиогенный шок наблюдался у 3 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что составило 15% от общего числа обследованных пациентов данной группы и все 3 пациента имели ГГЦ ($p=0,600$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, с кардиогенным шоком при ГГЦ было сопоставимо как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при ГГЦ ($p=0,806$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,956$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,999$).

Отёк лёгких встречался у 4 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом (20%), и у всех пациентов была отмечена ГГЦ ($p=0,741$). Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с отё-

ком лёгких при ГГЦ было сопоставимо, как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА с данным осложнением при ГГЦ ($p=0,918$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при ГГЦ ($p=0,949$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при ГГЦ ($p=0,999$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом был отмечен летальный исход у 1 пациента, что составило 5% от общего количества обследованных данной группы.

5.3. Корреляционные связи между уровнем гомоцистеина и степенью бронхообструкции у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с различными фенотипами

При изучении уровня ГЦ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции (табл.13) было выявлено, что в группе соматически здоровых медиана и интерпроцентильные размахи уровня ГЦ при I степени бронхообструкции составила 10,2 [6,2; 14,2] мкмоль/л. В группе пациентов с ИМ без ХОБЛ медиана и интерпроцентильные размахи уровня ГЦ при II степени бронхообструкции составила 16,3 [7,5; 19,5] мкмоль/л.

Таблица 13 – 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.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ медиана и интерпроцентильные размахи уровня ГЦ при II степени бронхообструкции составила 22 [13,3; 33,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ при II степени бронхообструкции ($p=0,002$), а при III степени бронхообструкции значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ при ИМ на фоне ХОБЛ составило 31,3 [13,5; 48,8] мкмоль/л.

Таким образом, самый высокий уровень ГЦ выявлен среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при III степени бронхообструкции.

В дальнейшем мы провели изучение уровня ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов, в зависимости от степени бронхообструкции.

По данным таблицы 14 среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА медиана и интерпроцентильные размахи уровня ГЦ при II степени бронхообструкции составила 12,9 [9,2; 17,2] мкмоль/л, а при III степени бронхообструкции медиана и интерпроцентильные размахи уровня ГЦ составила 18,5 [13,5; 22,2] мкмоль/л.

Таблица 14 – Уровень ГЦ (мкмоль/л), у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами, в зависимости от степени бронхообструкции

Степень бронхообструкции	ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, n=21	ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом n=25	ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, n=22	ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, n=20
II	12,9 [9,2; 17,2]	17,3 [11,5; 24,5] $p_1=0,003$	25,7 [13,2; 31,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,024$	32,3 [14,1; 40,6] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$ $p_3=0,033$
III	18,5 [13,5; 22,2]	27,9 [15,5; 32,3] $p_1=0,002$	39,7 [23,5; 44,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,003$	48,7 [34,2; 51,9] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,009$

Примечание: p_1 – с группой пациентов с эозинофилией и БА; p_2 – с группой пациентов с эмфизематозным фенотипом; p_3 – с группой пациентов со смешанным фенотипом.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ при II степени бронхообструкции составило 17,3 [11,5; 24,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при II степени бронхообструкции ($p=0,003$), а при III степени бронхообструкции значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 27,9 [15,5; 32,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при III степени бронхообструкции ($p=0,002$).

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ при II степени бронхообструкции составило 25,7 [13,2; 31,4] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при II степени бронхообструкции ($p<0,001$), так и по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при II степени бронхообструкции ($p=0,024$) а при III степени бронхообструкции значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 39,7 [23,5; 44,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при III степени бронхообструкции ($p<0,001$), так и по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при III степени бронхообструкции ($p=0,003$).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при II степени бронхообструкции значение медианы и интерпроцентильных размахов уровня ГЦ составило 32,3 [14,1; 40,6] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению как с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при II степени бронхообструкции ($p<0,001$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при II степени бронхообструкции ($p=0,021$), так с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при II степени бронхообструкции ($p=0,033$), а при ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при III степени бронхообструкции был выявлен самый высокий уровень ГЦ среди исследуемых групп - 48,7 мкмоль/л при интерпроцентильных размахах [34,2; 51,9]

мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при III степени бронхообструкции ($p < 0,001$), так и с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при III степени бронхообструкции ($p < 0,001$), также и с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при III степени бронхообструкции ($p = 0,009$).

Таким образом, нами было выявлено, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов наибольшие уровни ГЦ наблюдались 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 ОФВ1 среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

По результатам, представленным в таблице 15, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при II степени бронхообструкции была выявлена прямая статистически значимая зависимость очень слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r = 0,25$, $p = 0,041$), а при III степени бронхообструкции в данной группе была отмечена прямая статистически значимая зависимость слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r = 0,34$, $p = 0,019$).

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при II степени бронхообструкции была выявлена прямая статистически значимая зависимость слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r = 0,32$, $p = 0,022$), при III степени бронхообструкции отмечалась прямая статистически значимая зависимость средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r = 0,41$, $p = 0,001$).

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при II степени бронхообструкции была выявлена прямая статистически значимая зависимость слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r = 0,36$, $p = 0,015$), при III

степени бронхообструкции была отмечена прямая статистически значимая зависимость средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r=0,51$, $p<0,001$).

Таблица 15 - Корреляционные связи между уровнем ГЦ (мкмоль/л), и значением ОФВ1 у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами

Значение ОФВ1	ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, n=21	ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, n=25	ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, n=22	ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, n=20
ОФВ1 50-79%	$r=0,25$ $p=0,041$	$r=0,32$ $p=0,022$	$r=0,36$ $p=0,015$	$r=0,45$ $p<0,001$
ОФВ1 30-49%	$r=0,34$ $p=0,019$	$r=0,41$ $p=0,001$	$r=0,51$ $p<0,001$	$r=0,68$ $p<0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициента корреляции (r).

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при II степени бронхообструкции была выявлена прямая статистически значимая зависимость слабой силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r=0,45$, $p<0,001$), при III степени бронхообструкции отмечалась прямая статистически значимая зависимость средней силы между уровнем ГЦ и ОФВ1 ($r=0,68$, $p<0,001$).

Таким образом, при ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, была отмечена наибольшая корреляционная статистически значимая связь средней силы между ОФВ1 30-49% и уровнем ГЦ.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КАРДИОГЕННЫЙ ШОК, ОТЁК ЛЁГКИХ) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ

В рамках данного исследования было проведено 12-дневное наблюдение за 88 пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами и была предпринята попытка прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов данной группы.

Оценивались следующие гендерно - анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели - возраст; пол, жалобы пациентов, ОСН по Killip, класс ХСН, класс тяжести, наличие стенокардии, перенесенного в прошлом Q и не Q ИМ, осложненного (кардиогенный шок, отёк лёгких, нарушения ритма и проводимости) и неосложненного ИМ; АГ, ОНМК, СД, чрескожного коронарного вмешательства, аортокоронарного шунтирования, курения в анамнезе, показатели ОФВ1, насыщения крови кислородом (SaO)₂, толерантности к физической нагрузке, эхокардиографии, частоты обострений, уровень ГЦ (мкмоль/л), фенотип ХОБЛ: с эозинофилией и БА, эмфизематозный, смешанный, бронхитический.

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 инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких,

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 БА 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 (табл. 16).

Таблица 16 - Результаты Omnibus Test

Шаг 1	χ^2	Число степеней свободы	Уровень значимости
Step	61,394	2	<0,001
Block	61,394	2	<0,001
Model	61,394	2	<0,001

В классификационной таблице приведены данные 12 дневного наблюдения у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (1 - осложнения не развивались, 2 - раз-

вивались жизнеугрожающие осложнения) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанного алгоритма.

Таблица 17 - Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Развитие жизнеугрожающих осложнений		Процент правильных прогнозов
		Нет	Да	
Развитие жизнеугрожаю- щих осложнений	Нет	65	3	95,6
	Да	4	16	80,0
Суммарный процентный показатель		92		

Из 88 (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго» положительные результаты получены у 16 пациентов (18%), «ложно» отрицательные (прогнозировано отсутствие жизнеугрожающих осложнений, реально - развивались жизнеугрожающие осложнения) результаты у 4 пациентов (5%). «Строго» отрицательные результаты получены у 65 пациентов (74%), «ложно» положительные (прогнозировано развитие жизнеугрожающих осложнений, реально – отсутствие жизнеугрожающих осложнений) результаты получены у 3 пациентов (3%). Таким образом, правильно был распознан 81 случай, что составило 92 %.

ДЧ разработанного прогностического алгоритма – 85%. ДС - 82%. Диагностическая эффективность - 92%. Прогностическая ценность положительного результата – 84,2%. Прогностическая ценность отрицательного результата – составила 5,8%.

При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $r=0,76$.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов алгоритма меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данного алгоритма.

Таблица 18 – Переменные, включенные в алгоритм

Step 1	β -коэффициент регрессии	Значение статисти- ческого критерия Wald	p
Фенотип	-4,823	12,254	<0,001
ГЦ	0,592	11,920	0,001
Constant	-7,921	10,702	0,001

При пошаговом введении предикторов в алгоритм, при уравнении с одним предиктором (фенотип ХОБЛ) уровень точности прогноза алгоритма достигал 73%. С двумя предикторами (фенотип ХОБЛ, ГЦ) – 81%. С тремя – 92%.

Последующее пошаговое включение в алгоритм других предикторов не увеличивало уровень конкордации и было признано нецелесообразным.

Также оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC - анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

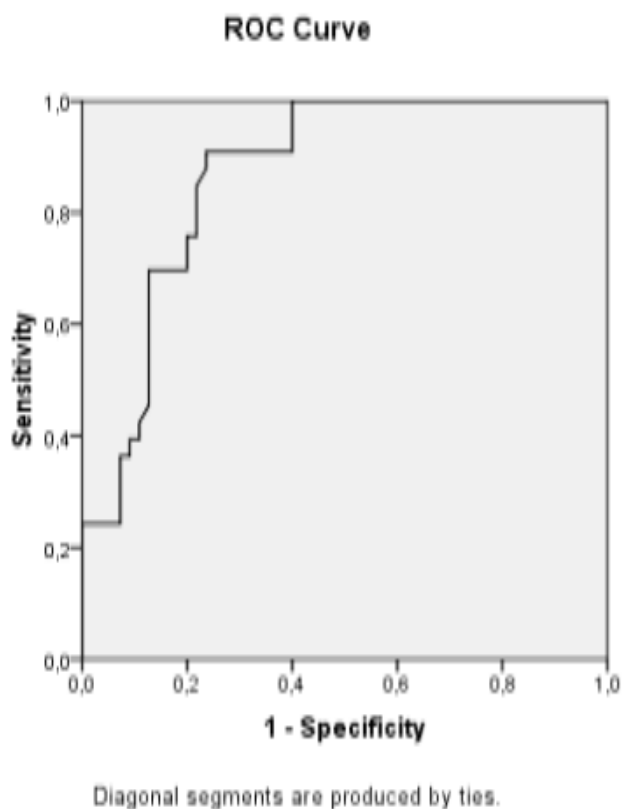


Рисунок 3 - ROC анализ алгоритма

Для разработанного алгоритма значение AUC составило 0,868 (95 % ДИ) (0,795; 0,941).

Предложенный алгоритм, позволяет осуществлять 12 - дневный прогноз развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

С целью установления пороговых значений ГЦ для прогноза развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

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] ($p < 0,001$).

Таким образом, использование разработанного алгоритма способствует повышению эффективности прогнозирования жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов. При проведении регрессионного анализа, было определено важное значение определения фенотипа ХОБЛ и уровня ГЦ для прогнозирования вероятности развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов.

Информация о предполагаемом высоком риске развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) поможет целенаправленно подобрать объём профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов для снижения этого риска.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациент П., 59 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 12.05.2016г. по 24.05.2016г. с диагнозом:

ИБС: острый Q-образующий ИМ по передней-боковой области от 12.05.2016г. Системный тромболизис от 12.05.2016 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Sinus 30 x 18 мм от 12.05.2016 г. АГ 3 ст., риск 4. ОСН по Killip I. ХСН I. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Соп: ХОБЛ III стадия бронхообструкции, с выраженными симптомами, частыми обострениями, фенотип с эозинофилией и БА, вне обострения. ХДН I ст.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на давящие загрудинные боли с иррадиацией в межлопаточное пространство, чувство нехватки воздуха, головокружение.

Диагноз ХОБЛ выставлен 14 лет назад, частота обострений 2 раза в год, средней степени тяжести. Индекс курения 47 пачка/лет.

БА с 1995 г.

При осмотре: ИМТ 29,4 кг/м². ЧДД 18 в мин. Грудная клетка гиперстеническая. Перкуторный звук с коробочным оттенком, притуплённый в нижних

отделах. Аускультативно дыхание везикулярное диффузно несколько ослабленное, больше в нижнебоковых отделах, единичные сухие рассеянные хрипы.

Границы относительной сердечной тупости перкуторно не расширены.

Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 67 в мин. АД 140/85 мм. рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 138 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты $14,3 \times 10^9/л$, э-1, п-0, с-76, л-14, м-10, тромбоциты- $258 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,4 ммоль/л, холестерин 6,10 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,69 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,05 ммоль/л, триглицериды 2,81 ммоль/л.

Уровень ГЦ - 17 мкмоль/л, что подтверждало наличие ГГЦ.

Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 5-4-5 в п/зр., эпителиальные клетки 4-3-1- в п/зр.

Спирография: ОФВ₁ 46%, ФЖЕЛ 70%, индекс Тиффно 65%, МОС₂₅ 38%, МОС₅₀ 41%, МОС₇₅ 44%.

SaO₂ 94%. тест с 6-минутной ходьбой 428 м.

ЭКГ: Синусовый ритм. АВ-блокада 1 ст. (PQ-0,23). Горизонтальное положение ЭОС, острый ИМ переднеперегородочной области (снижение R и увеличение Q 1, AVL, V1-V6, снижение элевации ST с формированием T (отриц.) V2-V6 PQ - 0,20.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок обогащён в нижнемедиальных отделах, деформирован по мелкопетлистому типу, за счет перибронхиальных и склеротических изменений. Корни структурны, уплотнены. Синусы свободны, диафрагма ровная. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, Ао уплотнена.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 10 мм. Характер движения правильный, гипокинезия, ТЗСЛЖ 10 мм, характер движения в норме. ЛЖ: КДР 48 мм, КСР 37 мм, КДО 108 мл, КСО 58 мл, УО 50 мл, ФВ 48%. ПЖ: ТПСЖ 4,1 мм, ПЖ 23 мм. ЛП: ЛП 35 мм, ЛПдл 54 мм, ЛПшир 30 мм. ПП: ПП

дл 40 мм, ППшир 36 мм. Ао: корень Ао 40 мм. АК: расхождение створок 17 мм, характер движения не ограничено. Стенки Ао, утолщены створки Ао кальцинированы. МК: особенности движения створок «М» - формы, разнонаправленное расхождение створок 30 мм. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 22 мм, Допплер: V ла 0,78 м/с, dPла 2,5 мм. рт. ст., PR 1 ст., P ла ср. 31 мм.рт.ст. МК: Допплер: V макс. 0,82 м/с, dPмакс 2,3 мм. рт. ст. Кальциноз - 1 ст. MR 1-2 ст. АК: Допплер: V макс. 0,82 м/с, dP макс. 2,7 мм.рт.ст. Кальциноз 1 ст. AR - ст. 12. Трехстворчатый клапан: V макс. 0,51 м/с, dP макс. 1 мм.рт.ст. TR 1-2 ст.

Заключение: Эхо-данные кальциноза створок АК МК, снижения сократительной способности миокарда ЛЖ, незначительной митральной, трикуспидальной недостаточности, умеренной ЛГ.

Далее для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития осложнений ИМ:

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

где:

p – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких,

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 у данного пациента составил 17 мкмоль/л,

-4,823 – коэффициент второй переменной,

фенотип - у данного пациента установлен фенотип с эозинофилией и бронхиальной астмой, который принимается равным 1,

-7,921 - константа,

$z = 0,592 \times 17 - 4,823 \times 1 - 7,921 = 2,68; p = 0,06$.

Вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у данного пациента низкая, так как p составило 0,06 или 6%.

При дальнейшем наблюдении за пациентом, при обследовании через 12 дней не было выявлено развития жизнеугрожающих осложнений. Прогноз был верным.

Клинический пример №2

Пациент Л., 50 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 29.04.2016г. по 12.05.2016г. с диагнозом:

ИБС: трансмуральный ИМ передне - перегородочной области ЛЖ от 29.04.2016г. Системный тромболизис от 29.04.2016 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Endeavor Sprint 4,0 x 18 мм от 29.05.2016 г. АГ 3 ст., 3 степень, риск 4. ОСН по Killip I, ХСН I, ФК II.

Соп: ХОБЛ III стадии бронхообструкции, с выраженными симптомами, частыми обострениями, преимущественно эмфизематозный фенотип, вне обострения ДН I ст.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сильной интенсивности давящие жгучие загрудинные боли, чувство дискомфорта за грудиной.

Диагноз ХОБЛ установлен 12 лет назад, частота обострений 2 раза в год, средней степени тяжести. Индекс курения 42 пачка/лет.

При осмотре: ИМТ 21,5 кг/м². ЧДД 18 в мин. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет.

Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены до левой среднеключичной линии.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 76 в мин. АД 150/90 мм. рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 138 г/л, ЦП 0,9, лейкоциты $6,1 \times 10^9/л$, э-1, п-0, с-55, л-36, м-8, тромбоциты- $228 \times 10^9/л$, СОЭ 16 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, холестерин 4,50 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,55 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,31 ммоль/л, триглицериды 1,62 ммоль/л.

Уровень ГЦ - 33 мкмоль/л, что подтверждало наличие ГГЦ.

Мокроту не выделяет.

Спирография: ОФВ₁ 41%, ФЖЕЛ 64%, индекс Тиффно 64%, МОС₂₅ 48%, МОС₅₀ 42%, МОС₇₅ 34%.

SaO₂ 94%, тест с 6-минутной ходьбой 440 м.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена резко влево. Трансмуральный ИМ передне-перегородочной области, подострая стадия (QS в отведениях V1, V2, элевация ST в отведении V2, в отведении V3 ST на изолинии, Т глубокий. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия ЛЖ.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 11 мм. Характер движения правильный, гипокинезия ТЗСЛЖ 11,5 мм, характер движения в норме. ЛЖ: КДР 48 мм, КСР 37 мм, КДО 107 мл, КСО 60 мл, УО 52 мл, ФВ 48%. ПЖ: ТПСЛЖ 4 мм, ПЖ 24 мм. ЛП: ЛП 38 мм, ЛПдл 44,5 мм, ЛПшир 38 мм. ПП: ППдл 44 мм, ППшир 37 мм. Ао: корень Ао 36 мм. АК: расхождение створок 18 мм, характер движения не ограничено. Стенки Ао, створки Ао уплотнены. МК: особенности движения створок «М» - формы, разнонаправленное расхождение створок 27 мм. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 25,5 мм, Допплер: V ла 0,7 м/с, dPла 2,0 мм. рт. ст., PR 0-1 ст., P ла ср. 17 мм.рт.ст. МК: Допплер: V макс. 0,68 м/с, dPмакс 1,8 мм. рт. ст. Кальциноз - ст. MR 1-2 ст. Ve 0,5 м/с, V а 0,68 м/с, V е/V а 0,73. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. АК: Допплер: V макс. 0,89 м/с, dP макс. 3,2 мм.рт.ст. Кальциноз ст. AR - ст. 12. Трехстворчатый клапан: V макс. 0,46 м/с, dP макс. 0,8 мм.рт.ст. TR 0-1 ст.

Заключение: Эхо-данные уплотнения створок АК МК. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Незначительная митральная недостаточность. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу.

Далее для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития осложнений ИМ:

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

где:

p – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких,

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 у данного пациента составил 33 мкмоль/л,

-4,823 – коэффициент второй переменной,

фенотип – у данного пациента установлен эмфизематозный фенотип, который принимается равным 2,

-7,921 – константа,

$z = 0,592 \times 33 - 4,823 \times 2 - 7,921 = 1,969$; $p = 0,878$.

Так как вероятность наступления жизнеугрожающих осложнений $p > 0,5$, было предположено развитие у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ жизнеугрожающих осложнений ИМ с вероятностью 0,88 или 88%.

При дальнейшем наблюдении на 4 день у пациента развился отёк лёгких. Прогноз был верным.

Клинический пример № 3

Пациент С., 59 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 18.06.2016 г. по 30.06.2016 г. с диагнозом:

ИБС: Q-образующий ИМ по передней стенке от 18.06.2016 г. Системный тромболизис от 18.06.2016 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Sinus 30 x 23 мм от 18.06.2016 г. АГ 3 ст., 3 степень, риск 4. ОЧН по Killip I, синусовая тахикардия от 18.06.2016 г. ХСН II А.

Соп.: ХОБЛ III ст. бронхообструкции, с выраженными симптомами, частыми обострениями, смешанный фенотип, вне обострения. ХДН I ст.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на сильной интенсивности давящие за грудиной боли с иррадиацией в левое плечо, чувство дискомфорта за грудиной, одышку при любой физической нагрузке, общую слабость, учащенное сердцебиение, сопровождающееся общим дискомфортом.

Наблюдается с диагнозом ХОБЛ 13 лет, частота обострений 2-3 раза в год, средней степени тяжести. Индекс курения 45 пачка/лет.

При осмотре: ИМТ 24,4 кг/м². ЧДД 20 в мин. Грудная клетка эмфизематозна. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, ослаблено в нижнебоковых отделах, сухие рассеянные хрипы по передней поверхности грудной клетки, в нижнебоковых отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы застойного характера.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 88 в мин. АД 140/90 мм. рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 141 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты $6,7 \times 10^9/л$, э-1, п-0, с-55, л-36, м-8, тромбоциты- $201 \times 10^9/л$, СОЭ 12 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, холестерин 5,10 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,72 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,23 ммоль/л, триглицериды 0,76 ммоль/л.

Уровень ГЦ - 36 мкмоль/л, что подтверждало наличие ГГЦ.

Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 5-3-4 в п/зр., эпителиальные клетки 4-3-1 - в п/зр.

Спирография: ОФВ₁ 36%, ФЖЕЛ 65%, индекс Тиффно 55 %, МОС₂₅ 38%, МОС₅₀ 31%, МОС₇₅ 34%.

SaO₂ 85%, тест с 6-минутной ходьбой 310 м.

ЭКГ: Синусовая тахикардия. ЭОС не отклонена. Нарушение внутрижелудочкового проведения. Острая ишемия миокарда передней стенки ЛЖ (подъем ST в V1-V6 до 6 мм, QS/rS в V1-V3).

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок деформирован по мелкопетлистому типу, за счет склеротических изменений. Корни структурны, уплотнены. Синусы облитерированы, плевродифрагмальные спайки. Справа подчеркнута междолевая плевра. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет гипертрофии миокарда ЛЖ, Ао склерозирована.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 16 мм. Характер движения правильный, гипертрофия ТЗСЛЖ 12 мм, характер движения в норме. ЛЖ: КДР 50 мм, КСР 35 мм, КДО 118 мл, КСО 51 мл, УО 67 мл, ФВ 58%. ПЖ: ТПСЖ 4,8 мм, ПЖ 22 мм. ЛП: расширено ЛП 41 мм, ЛПдл 52 мм, ЛПшир 37 мм. ПП: ППдл 46 мм, ППшир 36 мм. Ао: корень Ао 38 мм. АК: расхождение створок 18 мм, характер движения не ограничено. Стенки Ао, створки Ао уплотнены. МК: особенности движения створок «М» - формы, разнонаправленное расхождение створок 36 мм. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 27 мм, Допплер: V ла 0,83 м/с, dPла 2,8 мм. рт. ст., PR 1 ст., P ла ср. 27 мм.рт.ст. МК: Допплер: V макс. 0,62 м/с, dPмакс 1,5 мм. рт. ст. Кальциноз - ст. MR 1 ст. Ve 0,62 м/с, V а 0,48 м/с, V е/V а 1,3. Диастолическая функция не нарушена. АК: Допплер: V макс. 1,01 м/с, dP макс. 4,1 мм.рт.ст. Кальциноз ст. AR - ст. 12. Трехстворчатый клапан: V макс. 0,52 м/с, dP макс. 1 мм.рт.ст. TR 0-1 ст.

Заключение: Эхо-данные уплотнения створок АК МК. Дилатация ЛП. Гипертрофия ЛЖ. ЛГ.

Далее для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития осложнений ИМ:

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

где:

p – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких,

e – математическая константа Эйлера, равная 2,71828,

z = 0,592 x ГЦ - 4,823 x фенотип - 7,921

0,592 – коэффициент первой переменной,

ГЦ – уровень гомоцистеина у данного пациента составил 36 мкмоль/л,

-4,823 – коэффициент второй переменной,

фенотип - у данного пациента установлен смешанный фенотип, который принимается равным 3,

-7,921 - константа,

$z = 0,592 \times 36 - 4,823 \times 3 - 7,921 = 1,078$; $p = 0,254$.

Вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у данного пациента низкая, так как p составило 0,254 или 25%.

При дальнейшем наблюдении за пациентом, при обследовании через 12 дней не было выявлено развития жизнеугрожающих осложнений. Прогноз был верным.

Клинический пример №4

Пациент М., 60 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 12.07.2016г. по 29.07.2016г. с диагнозом:

ИБС: повторный ИМ передней стенки от 14.07.2016 г. Постинфарктный кардиосклероз (2016 г.). Ишемическая дисфункция и дилатация ЛЖ. (ФВ 46%). ОСН по Killip 1, ХСН II А, ФК 3. Желудочковая экстрасистолия. АГ 3 ст., 3 степ., риск 4.

Соп: ХОБЛ III ст. бронхообструкции, с выраженными симптомами, частыми обострениями, преимущественно бронхитический фенотип, вне обострения. ДН II ст. Хроническое легочное сердце, субкомпенсированное.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на сильной интенсивности давящие загрудинные боли в грудной клетке с иррадиацией в левую руку, нехватки воздуха, периодически отеки на ногах, нарастание слабости, одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой.

Перенес ИМ передней стенки в 2016 г. Постинфарктный кардиосклероз.

С диагнозом ХОБЛ наблюдается в течение 13 лет. Частота обострений до 3 раз в год. Индекс курения 40 пачка/лет.

При осмотре: ИМТ 27,8. Цианоз. ЧДД 26 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над легкими коробочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, резко ослабленное, по всем легочным полям, сухие разнокалиберные хрипы. Границы относительной сердечной тупости в норме. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 92 в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову 11x10x8 см. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 143 г/л, ЦП 0,9, лейкоциты $8,1 \times 10^9/л$, э-1, п-0, с-60, л-36, м-4, тромбоциты- $470 \times 10^9/л$ СОЭ 26 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, холестерин 3,70 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,33 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,03 ммоль/л, триглицериды 0,48 ммоль/л.

Уровень ГЦ - 51 мкмоль/л, что подтверждало наличие ГГЦ.

Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 35-40-50 в п/зр., эпителиальные клетки 4-3-1- в п/зр. Мокрота на флору – *Klebsiella pneumonia* 10^7 .

Спирография: ОФВ₁ 31%, ФЖЕЛ 55%, индекс Тиффно 56%, МОС₂₅ 38%, МОС₅₀ 31%, МОС₇₅ 34%.

SaO₂ 89%, тест с 6-минутной ходьбой 315 м.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, гипертрофия ПП, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 14,5 мм. Характер движения правильный, гипокинезия, гипертрофия ТЗСЛЖ 14 мм, характер движения в норме, гипертрофия. ЛЖ: КДР 46 мм, КСР 36 мм, КДО 97 мл, КСО 54 мл, УР 43 мл, ФВ 46%. ПЖ: ТПСЛЖ 6 мм, ПЖ 26,5 мм. ЛП: расширено ЛП 30 мм, ЛПдл 53 мм, ЛПшир 34 мм. ПП: ППдл 40 мм, ППшир 33 мм. Ао: корень Ао 38 мм. АК: расхождение створок 16 мм характер движения не ограничен. Стенки

Ао уплотнены, створки Ао кальцинированы. МК: особенности движения «М» - формы, разнонаправленное расхождение створок 31 мм. Скорость EF 110 мм/с, в основании ЗСМК бляшка 11 мм. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 24 мм, Допплер: V ла 0,72 м/с, dPла 2,1 мм.рт.ст., PR 0-1 ст., P ла ср. 28 мм.рт.ст. МК: Допплер: V макс. 0,69 м/с, dPмакс 1,9 мм.рт.ст. Кальциноз 2 ст. MR 0-1 ст. Ve 0,46 м/с, V а 0,69 м/с, V е/V а 0,66. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. АК: Допплер: V макс. 0,82 м/с, dP макс. 2,7 мм. рт. ст. Кальциноз 2 ст. AR - ст. 12. Трехстворчатый клапан: V макс. 0,6 м/с, dP макс. 1,4 мм.рт.ст. TR 1 ст.

Заключение: Эхо-данные кальциноза створок АК МК. Дилатации ЛП. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Гипертрофии ЛЖ, ПЖ. ЛГ. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу.

Далее для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития осложнений ИМ:

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

где:

p – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких,

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 у данного пациента составил 51 мкмоль/л,

-4,823 – коэффициент второй переменной,

Фенотип - у данного пациента установлен бронхитический фенотип, который принимается равным 4,

-7,921 - константа,

$z = 0,592 \times 51 - 4,823 \times 4 - 7,921$; $p = 0,952$.

Так как вероятность наступления жизнеугрожающих осложнений $p > 0,5$, было предположено развитие у пациента с ИМ на фоне ХОБЛ жизнеугрожающих осложнений ИМ с вероятностью 0,95 или 95%.

При дальнейшем наблюдении на 6 день у пациента развился отёк лёгких.

Прогноз был верным.

Заключение: используя разработанный алгоритм прогнозирования, представляется возможным прогнозирование течения ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХОБЛ является широко распространенным, сложным по патогенезу заболеванием, которое является одной из основных причин смертности, инвалидизации и плохого состояния здоровья населения во всем мире [82; 149]. Внелёгочные проявления ХОБЛ способствуют ухудшению здоровья и связаны с увеличением риска смертности и госпитализации [44; 112; 190].

Среди длинного списка сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у пациентов с ХОБЛ, ССЗ считаются наиболее важными. ССЗ не только входят в число наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, но также связаны с повышенным риском смерти [52; 53; 160]. Действительно, пациент с ХОБЛ с одинаковой вероятностью может умереть как от сердечно-сосудистой причины, так и от респираторной [113].

Примерно треть всех смертей у пациентов с ХОБЛ связана с ССЗ, а у пациентов с ХОБЛ имеется риск развития ССЗ в 2–5 раз выше по сравнению с общей популяцией [14; 84].

ИБС является одним из наиболее часто встречающихся ССЗ у пациентов с ХОБЛ. Оценки распространенности ИБС у пациентов с ХОБЛ варьируют от менее чем 20% до более чем 60%, в зависимости от характеристик исследуемой популяции [58; 91; 178; 180].

Ярким примером сочетания ХОБЛ с ССЗ является развитие ИМ на фоне ХОБЛ [36; 56; 82; 84; 190].

Данные, полученные из исследования Rothnie, K.J. с соавторами [182] свидетельствуют о повышенном риске развития ИМ в 2,58 раза в последующие 91 день тяжелого обострения ХОБЛ.

Ведение пациентов с кардиопульмональной коморбидностью – ИМ на фоне ХОБЛ является крайне сложным, ввиду взаимоотягощающего влияния двух нозологий, увеличения риска развития осложнений ИМ, ухудшения качества жизни, неблагоприятного прогноза и т.д. [6; 9; 25; 37; 82; 92; 163].

Сегодня известны такие общие факторы риска развития кардиопульмональной коморбидности как курение, малоподвижный образ жизни, пожилой

возраст, мужской пол и др. [43; 55; 58; 77; 78; 121], но для улучшения диагностики и прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ требуется более детальное понимание патогенеза данной коморбидности. Также необходим поиск новых маркеров, которые будут эффективны в прогнозировании течения ИМ и развития осложнений при ХОБЛ. Такой маркер как ГЦ привлекает к себе внимание многих исследователей.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких различных фенотипов.

С целью решения поставленной цели нами были сформулированы 5 задач. Исследование состояло из 2 основных этапов: теоретического и практического. Теоретический этап включал поиск и ознакомление с публикациями отечественных и зарубежных авторов по тематике данного научного исследования. Практический этап включал в себя формирование выборки участников исследования, проведение клинико-функционального и клинико-лабораторного исследования, а также анализ полученных данных.

В одномоментное исследование вошло 188 человек: 50 пациентов с ИМ без ХОБЛ, 25 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, 20 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, 22 пациента с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом, 21 пациент с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве группы контроля.

Выборка групп пациентов и группы контроля с комплексным лабораторным и инструментальным обследованием осуществлялась в Региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница».

Группы пациентов формировались на основании критериев включения пациентов в исследование и критериев невключения. В группу контроля вошли соматически здоровые лица в возрасте старше 18 лет, у которых по данным ЭКГ, ЭХОКС, рентгенографии органов грудной клетки отсутствовали объек-

тивные признаки дисфункции сердца, а содержание в крови уровня ГЦ не превышало 14,2 мкмоль/л. Люди, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с группами пациентов.

Диагноз ИМ выставлялся на основании Экспертного консенсусного документа «4-е универсальное определение инфаркта миокарда» 2019 г. [107]

Диагноз ХОБЛ и степень ее тяжести выставлялись на основании Клинических рекомендаций, представленных программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» пересмотр 2019 г. [189]. Терапию пациенты с ХОБЛ получали, согласно Национальным Клиническим рекомендациям.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования на первом этапе мы решили изучить и провести клинико-anamnestическую и функциональную характеристику среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов.

В результате проведенного анализа нами было выявлено, что клиническая характеристика пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, бронхитическим фенотипом, смешанным фенотипом и с эозинофилией и БА позволяет отметить наличие одышки, жёсткого дыхания при аускультации легких, сухие хрипы в легких при аускультации и перкуторный коробочный звук у всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ вне зависимости от фенотипа ХОБЛ.

Такие симптомы как: ангинозная боль, тошнота/рвота, утомляемость, тахикардия, кашель и кашель с мокротой чаще встречались среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что было сопоставимо по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом, со смешанным фенотипом и также по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА.

В настоящее время в современной литературе не представлено исследований, посвященных изучению клинических особенностей пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов, однако в исследовании Димовой Е.А. и соавторов [34], изучавших клинические особенности течения ИМ на фоне ХОБЛ,

также выявлено преобладание астматического варианта течения в клинической картине пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Оюнарова Т.Н. и соавторы [77] при изучении особенностей клинического течения ИМ у пациентов с ХОБЛ также отметили, что такие симптомы как кашель с мокротой, одышка, перкуторный коробочный звук, жесткое дыхание, сухие хрипы и дистантные хрипы наиболее часто встречаются у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ.

Зафираки В.К. и соавторы [37] в своем исследовании также получили данные, что в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ почти вдвое чаще встречались атипичные формы дебюта ОИМ, главным образом астматический вариант в сравнении с пациентами с ОИМ без ХОБЛ, и выявили, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ наблюдалось более тяжелое течение ОИМ, что проявилось увеличенной частотой развития ОНЧ, ее более высоким классом по классификации Killip и повышенным риском развития пароксизмов ФП. Тяжесть течения ОИМ имела прямую умеренную корреляцию со степенью тяжести ХОБЛ.

В последующем мы изучили гендерно - анамнестическую характеристику пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

При изучении гендерно-анамнестической характеристики пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами нами было отмечено преобладание пациентов мужского пола среди всех групп пациентов, а наибольшая частота встречаемости лиц мужского пола была выявлена в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. По данным исследований других авторов также известно, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ преобладают лица мужского пола [84; 116; 160].

Также, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом выявлен наибольший возраст пациентов среди всех остальных групп.

Наибольшая частота встречаемости АГ, СД, ОНМК, стенокардии, перенесенного в прошлом Q ИМ и не Q ИМ также выявлена у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ как с эмфизематозным фенотипом, также со смешанным феноти-

пом и с эозинофилией и БА.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом было выявлено наибольшее количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем по сравнению с пациентами остальных групп.

Более половины пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом имели в анамнезе АГ (75%), четверть пациентов имели в анамнезе СД (25%). Одна десятая пациентов имели в анамнезе ОНМК (10%), у примерно четверти лиц отмечалась стенокардия в анамнезе (30%). 75% пациентов перенесли в прошлом ИМ, преимущественно Q образующий (40%).

73% пациента с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом имели в анамнезе АГ, 18% СД, 9% ОНМК, 23% стенокардию, около 70% пациентов перенесли в прошлом ИМ, чаще Q образующий ИМ (36%).

Группы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом и с эозинофилией и БА были сопоставимы по частоте встречаемости в анамнезе АГ, СД, ОНМК, стенокардии, перенесенного в прошлом ИМ.

По частоте встречаемости вредных привычек пациенты исследуемых групп были сопоставимы. Другими авторами также показано, что анамнез курения имеется среди всех пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ [121; 135; 139].

Далее, мы провели распределение пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от сопутствующих заболеваний имело некоторые особенности.

Так, в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом АГ в анамнезе встречалась в 75% случаев, что было сопоставимо в сравнении с пациентами остальных групп.

СД (25%), ОНМК (10%), стенокардия (30%), перенесенный в прошлом Q ИМ (40%) и не Q ИМ (35%), осложненный ИМ (60%) встречались с сопоставимой частотой среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что сопоставимо с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ остальных фенотипов.

В дальнейшем, было проведено исследование уровня ГЦ у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ.

Так, нами был выявлен наибольший уровень ГЦ в плазме крови у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что было статистически значимо выше и по сравнению с группой контроля, и по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ.

Далее, мы изучили уровень ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами и выявили, что самое высокое содержание в крови ГЦ встречалось среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА, а также с группой пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом и со смешанным фенотипом.

Следующим этапом исследования стало изучение частоты встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ.

Нами были получены следующие данные: при ИМ без ХОБЛ ГГЦ встречалась статистически значимо реже (в 2,33 раза) чем НГЦ. При ИМ на фоне ХОБЛ ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 4,5 раза) чем НГЦ.

Также, было установлено, что среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ НГЦ встречалась статистически значимо реже (в 2,2 раза), чем НГЦ при ИМ без ХОБЛ, а ГГЦ встречалась статистически значимо чаще (в 4,8 раза), чем ГГЦ при ИМ без ХОБЛ.

В дальнейшем мы изучили частоту встречаемости НГЦ и ГГЦ среди пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом ГГЦ наблюдалась статистически значимо чаще (в 4 раза), чем НГЦ.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом ГГЦ наблюдалась статистически значимо чаще (в 6,33 раза), чем НГЦ.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом ГГЦ также наблюдалась статистически значимо чаще (в 9 раз), чем НГЦ.

При изучении многочисленных российских и зарубежных литературных источников выявлена четкая корреляция между повышенным уровнем ГЦ в плазме крови и риском развития ССЗ, в частности ИМ.

Так в исследовании Marijana Marković Boras и соавторов [165], которые оценили взаимосвязь между уровнем ГЦ, мочевой кислоты и СРБ у пациентов с ИМ и выявили повышенный уровень ГЦ у всех пациентов с ИМ, а также обнаружили положительную корреляцию между уровнем ГЦ и мочевой кислоты и пришли к выводу, что уровень ГЦ и мочевой кислоты следует анализировать вместе с уровнем СРБ и отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR).

Подобные данные получили и Fisk M и соавторы [136], выявив повышенный уровень ГЦ у всех пациентов с ИМ.

Также, Liu J. и соавторы [162] установили корреляцию между высоким уровнем ГЦ в сыворотке крови и ИМ, отметив в том числе, что пациенты с ИМ имели более высокие уровни ГЦ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией.

На связь между ГГЦ и ХОБЛ указывает исследование Е.Г. Кулик и соавторов [54], выявивших повышенные уровни ГЦ у пациентов с ХОБЛ, и отметили, что формирование избыточной сосудистой жесткости сопряжено с активацией медиаторов воспаления и в большей степени с высокой концентрацией ГЦ, СРБ, фибриногена и ЭТ-1.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Дауровой М.Д. и соавторов [32], которые выявили, что у всех обследованных пациентов с ХОБЛ уровень ГЦ был достоверно выше контрольных значений во всех группах, а при проведении корреляционного анализа во всех группах пациентов была выявлена прямая зависимость между повышением уровней СРБ, ГЦ, общего холестерина и холестерина ЛПНП ($p < 0,05$).

Полученные нами данные по изучению ГГЦ при ИМ на фоне ХОБЛ совпадают с исследованиями других авторов, однако следует отметить крайне малое количество исследований, посвященных изучению уровня ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, и отсутствие в доступной литературе исследований уровня ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Но среди имеющихся публикаций отмечается наличие ГГЦ при ИМ на фоне ХОБЛ.

Так, Не У и соавторы [143] изучали дисбаланс эндогенного сероводорода и ГЦ при ХОБЛ в сочетании с ИМ и пришли к выводу, что данный патологический процесс играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ в сочетании с ИМ, а исследование данного дисбаланса открывает новые цели для терапии.

Кроме этого, данные авторы установили, что у пациентов с коморбидной патологией – ИМ на фоне ХОБЛ наблюдается более значительное увеличение уровня ГЦ по сравнению с пациентами с ХОБЛ в качестве мононозологии и отметили тенденцию увеличения уровня ГЦ по мере увеличения тяжести ХОБЛ.

Далее, мы провели изучение частоты встречаемости таких осложнений ИМ как: синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, ФП, АВ-блокада I-II степени, кардиогенный шок, отёк лёгких, а также летальный исход среди пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ.

Так, нами была выявлена наиболее частая встречаемость осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ в сравнении с пациентами с ИМ без ХОБЛ как при НГЦ, так и при ГГЦ.

При этом летальный исход также был отмечен в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с ГГЦ.

Дальнейшим этапом исследования стало изучение частоты встречаемости осложнений ИМ среди пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ.

Так, изучив частоту встречаемости осложнений ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ, можно сделать вывод, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ как с эозинофилией и БА, так и с эмфизематозным, смешанным и бронхитическим фенотипах, в общем, осложнения наиболее часто встречались среди пациентов исследуемых групп с ГГЦ, при этом наибольшая частота встречаемости осложнений ИМ отмечена в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ГГЦ.

Также было показано, что количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с синусовой тахикардией и экстрасистолией как при НГЦ, так и при ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с ИМ на

фоне ХОБЛ остальных фенотипов как при НГЦ, так и при ГГЦ. Однако среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом ФП встречалась реже по сравнению с пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с ФП остальных фенотипов, а количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с ФП при ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с ИМ на фоне других фенотипов ХОБЛ при ГГЦ.

Было выявлено, что количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с АВ - блокадой I-II степени при ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с ИМ на фоне остальных фенотипов ХОБЛ с данным осложнением при ГГЦ.

Также выяснено, что количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с кардиогенным шоком при ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов остальных групп при ГГЦ.

Количество пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с отёком лёгких при ГГЦ было также сопоставимо с количеством пациентов с ИМ на фоне остальных фенотипов ХОБЛ при ГГЦ.

Летальный исход был выявлен у одного пациента с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при ГГЦ.

Полученные нами результаты совпадают с исследованиями других авторов, однако, следует отметить отсутствие в доступной литературе исследований, посвященных изучению частоты встречаемости осложнений ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ. Имеются единичные публикации, посвященные изучению частоты встречаемости осложнений ИМ в зависимости от уровня ГЦ.

Так, по результатам исследования Поликутиной и соавторов [80] было выявлено, что у пациентов с ИМ осложнившимся рецидивирующими коронарными событиями после эффективного тромболизиса характерным являлось более значительное повышение уровня ГЦ по сравнению с пациентами с НГЦ.

Авторы выявили, что у пациентов с ИМ после системного тромболизиса с повышенным уровнем ГЦ в плазме крови вероятность неблагоприятного прогноза в 3,1 раза выше, чем у пациентов с НГЦ, что позволяет использовать уро-

вень оценки ГЦ в плазме крови для выделения пациентов с высоким риском неблагоприятного течения ОИМ.

Li J и соавторы [161] установили, что ГЦ является независимым неблагоприятным предиктором развития спонтанной реперфузии миокарда у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST.

В исследовании Фефеловой Е.В. с соавторами [104] проводилось изучение ГЦ в патогенезе развития гиперкоагуляции у пациентов с ИБС, и данные авторы выявили прямую положительную связь между содержанием ГЦ и фибриногена, ГЦ и уровнем аутоантител к тромбину, увеличивающаяся с утяжелением процесса, и констатировали, что ведущее значение в патогенезе гиперкоагуляции у пациентов с ИБС имеет ГЦ.

В исследовании Маслова А.П. и соавторов [59] было установлено, что у пациентов с ИБС с ГЦ на 13 % чаще регистрировался перенесенный Q-ИМ, аортокоронарное шунтирование и эндоваскулярная реваскуляризация посредством стентирования, а также выявлялась большая частота тяжелого ФК ХСН, чем у пациентов с НГЦ.

Далее, мы изучили корреляционные связи между уровнем ГЦ и степенью бронхообструкции у пациентов с ИМ без ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами.

Наибольшее увеличение уровня ГЦ было выявлено среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ при III степени бронхообструкции, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ИМ без ХОБЛ.

Нами было установлено, что наибольший уровень ГЦ среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов наблюдался при III степени бронхообструкции. Высокий уровень ГЦ был обнаружен среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при III степени бронхообструкции, что было статистически значимо выше по сравнению с группами ИМ на фоне ХОБЛ остальных фенотипов при III степени бронхообструкции.

Также нами было выявлено, что для пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ различных фенотипов характерным является наличие прямой статистически значимой зависимости между уровнем ГЦ и степенью бронхообструкции. При

этом среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эозинофилией и БА при II степени бронхообструкции выявлена прямая статистически значимая зависимость очень слабой силы, а при III степени бронхообструкции в данной группе наблюдалась прямая статистически значимая слабой силы.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом при II степени бронхообструкции наблюдалась прямая статистически значимая зависимость слабой силы между уровнем ГЦ и степенью бронхообструкции, а при III степени бронхообструкции средней силы.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом при II степени бронхообструкции была отмечена прямая статистически значимая зависимость слабой силы, а при III степени бронхообструкции средней силы.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом при II степени бронхообструкции наблюдалась прямая статистически значимая зависимость слабой силы, а при III степени бронхообструкции отмечалась средней силы, при этом нами было установлено, что для пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с бронхитическим фенотипом характерным являлось наличие наибольшей корреляционной статистически значимой связи средней силы между III степенью бронхообструкции и уровнем ГЦ.

К настоящему времени отсутствуют исследования, посвященные изучению уровня ГЦ у пациентов с ИМ на фоне различных фенотипов ХОБЛ, однако имеется небольшое количество исследований по изучению уровня ГЦ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Так, Не У и соавторы [143] выявили у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ ГЦ, более выраженную, чем при ХОБЛ в качестве мононозологии.

Также, данные авторы отметили наличие тенденции возрастания уровня ГЦ по мере увеличения тяжести ХОБЛ.

Также ГЦ при ИМ была отмечена в исследованиях других ученых: [136; 140; 159].

На наличие взаимосвязи ГЦ и ХОБЛ указывают исследования: Кулик Е.Г. и соавторов [54], Даурова М.Д. и соавторов [32], Fisk M и соавторов [136].

Последним этапом нашего исследования стала попытка создания прогностического алгоритма для прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ и фенотипов ХОБЛ для повышения эффективности прогнозирования развития ССО среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. В рамках данного исследования было проведено 12-дневное наблюдение за 88 пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ с различными фенотипами и была предпринята попытка прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов данной группы.

ДЧ разработанного алгоритма прогнозирования составила 85 %, ДС – 82%, точность алгоритма – 84%. Прогностическая ценность положительного результата равнялась 85%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 83%.

При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $r=0,76$.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов алгоритма меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данного алгоритма.

Также, оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

Для разработанной модели AUC составил 0,868 (95 % ДИ 0,795; 0,941), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений в течение последующих 12 дней у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Из 88 (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго» положительные результаты получены у 16 пациентов (18%), «ложно» отрицательные (прогнозировано отсутствие жизнеугрожающих осложнений, реально - развивались жизнеугрожающие осложнения) результаты у 4 пациентов (5%). «Строго» отрицательные результаты получены у 65 пациентов (74%), «ложно» положительные (прогнозировано развитие жизнеугрожающих осложнений, реально

– отсутствие жизнеугрожающих осложнений) результаты получены у 3 пациентов (3%). Таким образом, правильно был распознан 81 случай, что составило 92 %.

С целью установления пороговых значений ГЦ для прогноза развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

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] ($p < 0,001$).

Резюмируя, можно сделать вывод, что с помощью разработанного нами алгоритма представляется возможным прогнозирование риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

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 лёгких 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, дает 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЗ	Атеросклероз
АК	Аортальный клапан
АО	Аорта
БА	Бронхиальная астма
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГГЦ	Гипергомоцистеинемия
ГЦ	Гомоцистеин
ДС	Диагностическая специфичность
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ЗСН	Застойная сердечная недостаточность
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
КДО	Конечно-диастолический объём
КДР	Конечно-диастолический размер
КСО	Конечно-систолический объём
КСР	Конечно-систолический размер
ЛГ	Лёгочная гипертензия
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛП дл	Длина левого предсердия
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛП шир	Ширина левого предсердия
МК	Митральный клапан
МОС 25	Мгновенная объёмная скорость после выдоха 25% функциональной жизненной ёмкости лёгких
МОС 50	Мгновенная объёмная скорость после выдоха 50% функциональной жизненной ёмкости лёгких
МОС 75	Мгновенная объёмная скорость после выдоха 75%

	функциональной жизненной ёмкости лёгких
НГЦ	Нормогомоцистеинемия
ОФВ1	Объём форсированного выдоха за 1 секунду
ОСН	Острая сердечная недостаточность
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ПЖ	Правый желудочек
ПП	Правое предсердие
ПП дл	Длина правого предсердия
ПП шир	Ширина правого предсердия
СД	Сахарный диабет
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ССО	Сердечно-сосудистые осложнения
ССС	Сердечно-сосудистая система
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
ТПСПЖ	Толщина передней стенки правого желудочка
УО	Ударный объём
ФВ	Фракция выброса
ФЖЕЛ	Функциональная жизненная ёмкость легких
ФК	Функциональный класс
ФП	Фибрилляция предсердий
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	Электрокардиография

ЭТ-1

Эндотелин-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуганиева, Э. А. Роль системного воспаления в развитии гиперкоагуляционных нарушений у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС / Э. А. Абдуганиева, И. В. Ливерко // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - № S3 (67). - С. 35.
2. Авдеев, С. Н. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких / С. Н. Авдеев // Легочная гипертензия / под ред. И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк. – М.: Практика, 2015.
3. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
4. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия легких / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. - 2013. - № 1. - С. 68-76.
5. Акрамова, Э. Г. Сопутствующая кардиальная патология у больных ХОБЛ: диагностика и экономика / Э. Г. Акрамова, Р. Я. Хамитова // Терапевтический архив. – 2014. – № 3. – С. 24-27.
6. 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.
7. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 19-21.
8. Ахминеева, А. Х. Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44-46.

9. Ахминеева, А. Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04 // Ахминеева Азиза Халиловна. - Астрахань, 2015. - 320 с.
10. Беккер, К. Н. Распространенность сердечно-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. - № 1. - С. 24-30.
11. Беленков, Ю. Н. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными В-адреноблокаторами / Ю. Н. Беленков, О. А. Цветкова, Е. В. Привалова [и др.] // Кардиология. - 2019. - Т. 59, № 6. - С. 48-55.
12. Бернс, С. А. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С. А. Бернс, Д. С. Зыкова, Е. А. Шмидт [и др.] // Кардиология. - 2012. - № 7. - С. 4-8.
13. 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.
14. Будневский, А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - № 15 (3). - С. 69-73.
15. Бунова, С. С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.) / С. С. Бунова, Е. В. Усачева, О. В. Замахина // Социальные аспекты здоровья населения. - 2014. - № 6 (40). - С. 3.
16. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека [Электронный ресурс] / А. В. Бутенко // Молодой ученый. - 2016. - № 1. - С. 78-82. Дата обращения: 12.10.2019.

17. Ватутин, Н. Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова // Пульмонология. - 2016. - Т. 26, №3. - С. 364-371.
18. Вёрткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клин. медицина. - 2012. - №10. - С. 4-11.
19. Вёрткин, А. Л. Пациент с хронической обструктивной болезнью легких на приеме у терапевта (часть I) / А. Л. Вёрткин, Е. А. Прохорович // Амбулаторный прием. - 2017. - Т. 3, № 1 (7). - С. 48-56.
20. Визель, А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения / А. А. Визель, И. Ю. Визель, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т. 8, № 1. - С. 62-69.
21. Возжаев, А. В. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25 / Возжаев Александр Владимирович. - Старая Купавна, 2009. – 23 с.
22. Воронина, Л. П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия / Л. П. Воронина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 102, № 3. – С. 29-31.
23. Воронина, Л. П. Гомоцистеин и функциональное состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2013. - Т. 8, № 2. - С. 36-39.
24. Гаджиева, П. Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2016. - Т. 11, № 1. - С. 81-89.
25. Гайнитдинова, В. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.25 / Гайнитдинова Вилия Вилевна. - Москва, 2016. - 48 с.

26. 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.
27. Гарганеева, А. А. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации / А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, Е. В. Ефимова [и др.] // Кардиосоматика. – 2015. – № 3. – С. 22–26.
28. Гельцер, Б. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности / Б. И. Гельцер, И. Г. Курпатов, В. Н. Котельников [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, № 3. - С. 81-88.
29. Герасимов, А. А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Герасимов Андрей Андреевич. - Москва, 2019. - 24 с.
30. Горбунов, Н. В. Социологическое исследование проблемы табакокурения среди студентов-медиков / Н. В. Горбунов, О. С. Полунина, А. Г. Сердюков // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 3 (132). - С. 41-44.
31. Гуревич, М. А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии / М. А. Гуревич, Е. В. Долгова, Н. А. Кузьменко // РМЖ. - 2016. - Т. 24, №16. - С. 1098-1102.
32. Даурова, М. Д. Липидный спектр, уровень с-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М. Д. Даурова, Д. У. Бигаева, Т. М. Гатагонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 52-55.
33. Дикарева, Л. В. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности / Л. В. Дикарева, П. Х. Гаджиева, О. С. Полунина [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-1. - С. 56-58.

34. Димова, Е. А. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Димова, И. Г. Меньшикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2017. - № 66. - С. 18-21.
35. Димова, Е. И. Особенности легочной, внутрисердечной гемодинамики, коронарного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Димова Евгения Александровна. - Благовещенск, 2019. - 25 с.
36. Ермаков, Г. И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Г. И. Ермаков // В сборнике: Труды Ижевской государственной медицинской академии сборник научных статей. - Ижевск, 2017. - С. 131-134.
37. Зафираки, В. К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитов, Е. Д. Космачева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно - Сосудистые заболевания. - 2014. - Т. 15, №6. - С. 39-45.
38. Зотова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зотова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132–144.
39. Зыков, М. В. Использование биомаркеров - цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда: методические рекомендации для врачей - кардиологов / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова [и др.] – Кемерово, 2012. – 24 с.
40. Иванцов, Е. Н. Госпитальная летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: фактор времени до первого медицинского контакта / Е. Н. Иванцов, Н. Р. Хасанов // Практическая медицина. – 2014. – № 6 (82). – С. 118–120.
41. 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.

42. Игнатова, Г. Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Медицинский совет. – 2017. Т. 4. – С. 81-85.

43. Искендеров, Б. Г. Кардиопульмональные взаимоотношения у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / Б. Г. Искендеров, Н. В. Беренштейн, Т. В. Лохина [и др.] // CardioСоматика. - 2019. - Т. 10, №1. - С. 31-34.

44. Карнаушкина, М. А. Клинико-функциональные фенотипы хронической обструктивной болезни легких, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогностическое значение при оценке риска прогрессирования болезни / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, А. Э. Сазонов [и др.] // Клиническая медицина. - 2016. - Т. 94, № 8. - С. 613-619.

45. 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.

46. Кароли, Н. А. Некоторые аспекты формирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров. // Кардиология. - 2016. - Т. 56, № 8. - С. 73-79.

47. Кароли, Н. А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, Н. А. Кошелева [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S9. – С. 39–47.

48. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных // Н. А. Кароли, А. П. Ребров. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - Т. 13, № 4. - С. 513-518.

49. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и про-

гнозирование течения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Кароли Нина Анатольевна. – Саратов, 2007. – 48 с.

50. Колосов, В. П. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца / В. П. Колосов, В. И. Павленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – Выпуск 45. – С. 35-37.

51. Концевая, А. В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А. В. Концевая, О. М. Драпкина, Ю. А. Баланова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156–166.

52. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.

53. Куколь, Л. В. Основные фенотипы хронической обструктивной болезни легких / Л. В. Куколь, Л. И. Арчакова, Е. Р. Молокова // Медицинский альянс. - 2019. - № 1. - С. 38-45.

54. Кулик, Е. Г. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Е. Г. Кулик, В. И. Павленко, С. В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018. - № 67. - С. 31-36.

55. Куценко, М. А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // РМЖ. – 2014. – № 5. – С. 389.

56. Кытикова, О. Ю. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / О. Ю. Кытикова // Новая наука: Проблемы и перспективы. - 2017. - Т. 2. - №2. - С. 50-52.

57. Лапицкий, Д. В. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д. В. Лапицкий // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. - 2018. - Т. 2. - №2. - С. 364-372.

58. Малыш, Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е. Ю. Малыш, Е. С. Добрышева, А. В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 145–148.
59. Маслов, А. П. Исследование плеiotропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда. / А. П. Маслов, Л. Н. Баженова, З. В. Гетман [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2014 - № S3. - С. 67-71. ISSN: 1819-0901.
60. Медведев, Д. В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. / Д. В. Медведев, В. И. Звягина // Кардиологический вестник. - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 52-57.
61. 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.
62. Мясоедова, Е. И. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочкового-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, Ю. Г. Шварц, О. С. Полунина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24, № 2. - С. 38-43.
63. Намитоков, А. М. Клинико-функциональные особенности и прогноз острого коронарного синдрома в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Намитоков Алим Муратович. - Москва, 2017. - 24 с.
64. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, Л. В. Сароянц [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 121-126.
65. Низов, А. А. Оценка качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. А. Низов, В. Н. Абросимов, А. Н. Вьюнова [и др.] // Клиническая медицина. - 2017. - Т. 95, №7. - С. 629-633.

66. 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. 61-66.
67. Новикова, Н. Е. Клинико-диагностическое значение исследования перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких с различным генотипом гена NAT2 / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 1 (136). - С. 133-135.
68. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Подходы к ведению больных / С. И. Овчаренко, И. В. Лещенко // Болезни органов дыхания. - 2015. - № 01. - С. 10-13.
69. Овчаренко, С. И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? / С. И. Овчаренко // РМЖ. - 2018. - Т. 26, № 10-1. - С. 36-39.
70. Овчаренко, С. И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С. И. Овчаренко // Пульмонология. - 2011. - № 3. - С. 113-117.
71. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития / Р. Г. Оганов, Н. Ф. Герасименко, Г. В. Погосова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 5-7.
72. Округин, С. А. Оценка влияния инфаркта миокарда в анамнезе и предынфарктного состояния на продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда / С. А. Округин, А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2016. - Т. 5, № 1. - С. 55-59.
73. Олимзода, Н. Х. Клинико-эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда и частота сердечных осложнений / Н. Х. Олимзода, Х. К. Рафиев, С. И. Собиров // Вестник Академии медицинских наук таджикистана. - 2018. - Т. 8, № 2 (26). - С. 230-236.

74. Орлова, Е. А. Актуальные вопросы реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидной патологией / Е. А. Орлова, А. Л. Иванов, М. А. Орлов [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2018. - Т. 95, № 2-2. - С. 91.

75. Осипова, О. А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, А. И. Нагибина, А. А. Комисов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. - 2016. - Т. 17, № 5 (98). - С. 357-364.

76. Оюнарова, Т. Н. Особенности клинического течения ОКС при сочетании с ХОБЛ / Т. Н. Оюнарова, В. А. Марков, Г. Э. Черногорюк // II Сборник тезисов XIX российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». М., 2012. С. 155-156.

77. Оюнарова, Т. Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Т. Н. Оюнарова, В. А. Марков, Г. Э. Черногорюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 8–14.

78. Оюнарова, Т. Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у длительно курящих: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05, 14.01.04 / Оюнарова Татьяна Николаевна. - Томск, 2014. - 30 с.

79. Павленко, В. И. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда и ее прогностическое значение при сочетанной кардиопульмональной патологии / В. И. Павленко, С. В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 51. – С. 44–47.

80. Поликутина, О. М. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Поликутина Ольга Михайловна. - Барнаул, 2016. - 22 с.

81. Поликутина, О. М. ХОБЛ - маркер неблагоприятного отдаленного прогноза инфаркта миокарда / О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина, Е. Д. Баздырев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2016. - № 1 (97). - С. 48-55.
82. 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.
83. 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.
84. 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, №2. - С. 90-96.
85. 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.
86. Провоторов, В. М. Исследование распространенности ИБС у больных ХОБЛ / В. М. Провоторов, И. В. Гречушкина, В. И. Гречкин // Молодой ученый. - 2011. - Т. 2, № 12. - С. 168-171.
87. Сайгитов, Р. Т. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально - экономических приоритетов долгосрочного развития России / Р. Т. Сайгитов, А. А. Чулок // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - Т. 70, №3. - С. 286-299.
88. 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.

89. Сердечно-сосудистые заболевания / Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017.

90. Сичинава, Д. П. Характеристика пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, включенных в регистр «Профиль-ИМ»/ Д. П. Сичинава, Е. П. Калайджян, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиосоматика. – 2017. – № 1. – С. 5–88.

91. Скородумова, Е. Г. Гендерные различия клинического течения и прогнозирования осложнений инфаркта миокарда левого желудочка в практике врача первого контакта / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, А. В. Сиверина, А. В. Рысев // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 61–66.

92. Слепынина, Ю. С. Показатели структурно-функциональных изменений легких и сердца в оценке прогноза больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореферат дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.05 // Слепынина Юлия Сергеевна. - Кемерово, 2015. - 22 с.

93. Сметнева, Н. С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно - сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н. С. Сметнева, В. В. Викентьев, С. А. Завьялова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–1. – С. 162–166.

94. Сурунович, Ю. Н. Влияние хронической обструктивной болезни легких на развитие инцидентов болезней системы кровообращения в городской неорганизованной популяции / Ю. Н. Сурунович // В сборнике: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации, материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета. Витебский государственный медицинский университет. - 2017. - С. 236-238.

95. Суховская, О. А. Всемирный день борьбы с курением / О. А. Суховская, А. В. Трофименко // Медицинский альянс. - 2017. - № 2. - С. 80-82.

96. Суховская, О. А. Опыт мониторинга выполнения Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного

дыма и последствий потребления табака» / О. А. Суховская, И. А. Бережнова, М. А. Смирнова [и др.] // Медицинский альянс. - 2015. - № 3. - С. 70–75.

97. Суховская, О. А. Социальные аспекты табакокурения женщин / О. А. Суховская, О. В. Лаврова, Е. А. Шаповалова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. LX, № 2. - С. 115–120.

98. Титова, О. Н. Организация помощи в отказе от табакокурения в Санкт-Петербурге: проблемы и пути решения / О. Н. Титова, Т. Н. Засухина, В. Д. Куликов [и др.] // Медицинский альянс. - 2016. - № 2. - С. 71–75.

99. Титова, О. Н. Пассивное курение и болезни органов дыхания / О. Н. Титова, В. Д. Куликов, О. А. Суховская // Медицинский альянс. - 2016. - № 3. - С. 73-77.

100. Толпыгина, С. Н. Исследование Прогноз ИБС. Новые данные по отдаленному наблюдению / С. Н. Толпыгина, С. Ю. Марцевич // Профилактическая медицина. - 2016. - Т. 19, № 1. - С. 30-36.

101. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53-58.

102. Федорова, О. И. Приверженность реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда / О. И. Федорова, С. Е. Ушакова // В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека, XII Областной фестиваль «Молодые ученые-развитию Ивановской области» : межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Министерство здравоохранения РФ, Ивановская государственная медицинская академия. - 2016. - С. 118-120.

103. Фенотипы ХОБЛ, малые дыхательные пути и воспаление: в чем интрига / Эффективная фармакотерапия - 2018. - №10. - С. 64-74.

104. Фефелова, Е. В. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.В. Исакова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2019. - № 2. - С. 90-98.

105. Фролов, А. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных хобл и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Фролов Александр Геннадьевич. - Нижний Новгород., 2012. - 124 с.

106. Цыбиков, Н. Н. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова, П. П. Терешков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. - Т. 60, № 3. - С. 42-46.

107. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24, № 3. - С. 107-138.

108. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких - 2009: итоги первой декады нового тысячелетия / А. Г. Чучалин // Consilium medicum. - 2009. - Экстравыпуск. - С. 3-11.

109. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2013. - № 8. - С. 43-48.

110. Шабанов, Е.А. Особенности функционирования эндотелия сосудов при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Е. А. Шабанов, Л. В. Самосудова, М. В. Новиков [и др.] // В сборнике: Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии. - 2016. - С. 106-108.

111. Шаповалова, Т. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Т. Г. Шаповалова, А. Ю. Рябова, Е. С. Пластинина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9, № 1. - С. 79-83.

112. Agarwal, M. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on In-Hospital Mortality and Clinical Outcomes After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. Agarwal, S. Agrawal, L. Garg [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2017. - Vol. 119, № 10. - P. 1555-1559.

113. Agrawal, R. Update on management of stable chronic obstructive pulmonary disease / R. Agrawal, S. Moghtader, U. Ayyala [et al.] // J. Thorac. Dis. - 2019. - Vol. 11(14). - P. S1800-S1809. doi: 10.21037/jtd.2019.06.12. Review.
114. Akbarpour, S. Relationship between lifestyle pattern and blood pressure - Iranian national survey / S. Akbarpour, D. Khalili, H. Zeraati [at al.] // Sci Rep. - 2019. - Oct 23. - Vol. 9 (1). - P. 15194.
115. Almagro, P. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies / P. Almagro, F. López, F. J. Cabrera [et al.] // Rev. Clin. Esp. – 2012. – Vol. 212 (6). – P. 281– 286.
116. Alotaibi, NM. Phenotyping and outcomes of hospitalized COPD patients using rapid molecular diagnostics on sputum samples / NM. Alotaibi, V. Chen, Z. Hollander [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 311-319.
117. Alter, P. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort / P. Alter, BA. Mayerhofer, K. Kahnert [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 2163-2172.
118. André, S. COPD and Cardiovascular Disease. / S. André, B. Conde, E. Fragoso [et al.] // Pulmonol. - 2019. – Vol. 25 (3). – P. 168-176.
119. Banks, E. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study / E. Banks, G. Joshy, R. J. Korda [et al.] // BMC Med. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 128.
120. Belenkov, YN. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: place of therapy with modern b-adrenoblockers / YN. Belenkov, OA. Tsvetkova, EV. Privalova [et al.] // Kardiologiya. - 2019. - Vol. 59 (6). P. 48-55.
121. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. Chiuve [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135 (10). – P. 146–603.

122. 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.

123. Buhr, RG. Comorbidity and thirty-day hospital readmission odds in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices / RG. Buhr, NJ. Jackson, GF. Kominski [et al.] // BMC Health Serv. Res. - 2019. - Vol. 19 (1). - P. 701.

124. Carter, P. Association of cardiovascular disease with respiratory disease / P. Carter, J. Lagan, C. Fortune [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2019. - Vol. 73 (17). - P. 2166-2177.

125. Casas, Herrera A. COPD underdiagnosis and misdiagnosis in a high-risk primary care population in four Latin American countries. A key to enhance disease diagnosis: the PUMA Study / A. Casas Herrera, M. Montes de Oca, M.V. López Varela [et al.] // PLoS One. 2016. - Vol. 11, № 4. - P. e0152266.

126. Chai, CS. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study / CS. Chai, CK. Liam, YK. Pang [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 565-573.

127. Charikiopoulou, M. Subjective and objective outcomes in patients with copd after pulmonary rehabilitation - the impact of comorbidities / M. Charikiopoulou, PT. Nikolaidis, B. Knechtle [et al.] // Front. Physiol. - 2019. - Vol. - 10. - P. 286.

128. Corlateanu, A. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Corlateanu, S. Covantev, AG. Mathiodakis [et al.] // Respir. Investig. - 2016. - Vol. 54 (6). - P. 387-396.

129. Cosentino, ER. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an observational study / ER. Cosentino, M. Landolfo, C. Bentivenga [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. - 2019. - Vol. 19 (1). - P. 20.

130. Du, X. Is atrial fibrillation a preventable disease? / X. Du, J. Dong, C. Ma // J. Am. Coll. Cardiol. - 2017. - Vol. 69. - P. 1968 - 1982.

131. Echave – Sustaeta, JM. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? / JM. Echave - Sustaeta, LC. Casanova, BG. Co-sio. // International Journal of COPD. - 2014. - Vol. 9. - P. 1307.

132. Fawzy, A. Association of platelet count with all-cause mortality and risk of cardiovascular and respiratory morbidity in stable COPD / A. Fawzy, JA. Anderson, NJ. Cowans // Respir. Res. - 2019. - Vol. 20 (1). - P. 86.

133. Fermont, JM. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. / JM. Fermont, KL. Masconi, MT. Jensen, [et al.] // Thorax 2019; Vol. 74 (5). - P. 439-46.

134. Figueira Gonçalves, JM. Dyslipidaemia and other cardiovascular risk factors in relation to manifest cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands / JM. Figueira Gonçalves, MA. García Bello, MD. Martín Martínez [et al.] // Rev. Clin. Esp. - 2019. - Vol. - S0014-2565 (19). - P. 30229-2.

135. Fragoso, E. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach / E. Fragoso, S. André, JP. Boleo-Tomé [et al.] // Rev. Port. Pneumol. – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 101-111.

136. Fisk, M. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study / M. Fisk, C. Mc. Eniery, N. Gale [et al.] Erica consortium and ACCT Investigators // Hypertension. 2018. - Vol. 71, № 3. - P. 499-506.

137. Fu, Z. Prognostic ability of cystatin C and homocysteine plasma levels for long-term outcomes in very old acute myocardial infarction patients / Z. Fu, X. Yang, M. Shen [et al.] // Clin. Interv. Aging. - 2018. - Vol. 13. - P. 1201-1209.

138. Garcia-Aymerich, J. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes / J. Garcia-Aymerich, F.P. Gómez, M. Benet [et al.] // Thorax 2011. - Vol. 66. - P. 430–437.

139. Goedemans, L. COPD and acute myocardial infarction / L. Goedemans, JJ. Bax, V. Delgado // European Respiratory Review. 2020. - Vol. 29, № 156. - P. 190139.

140. Goto, T. Incidence of Acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD / T. Goto, YJ. Shimada, MK. Faridi [et al.] // J. Gen. Intern. Med. - 2018. - Vol. 33 (9). - P. 1461-1468.

141. Hackshaw, A. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports./ A. Hackshaw, JK. Morris, S. Boniface, [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol. 360. – P. j5855.

142. Hadi, H.A. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome / H. A. Hadi, M. Zubaid, W. Al Mahmeed [et al.] // Clin. Cardiol. 2010. - Vol. 33(4). - P. 228-35.

143. Haghpanahan, H. The impact of TV mass media campaigns on calls to a National Quitline and the use of prescribed nicotine replacement therapy: a structural vector autoregression analysis / H. Haghpanahan, D.F. Mackay, J.P. Pell [et al.] // Addiction. - 2017. - Vol. 112 (7). - P. 1229–1237.

144. Hassan, M. Effect of comorbidities on response to pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / M. Hassan, S. Mourad, NHA. Wahab. // Egypt. J. Chest Disease Tubercul. - 2016. - Vol. 65 (1). - P. 63-69.

145. He, Y. Imbalance of Endogenous Hydrogen Sulfide and Homocysteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Cardiovascular Disease / Y. He, S. Liu, Z. Zhang [et al.] // Front. Pharmacol. - 2017. - Vol. 8. - P. 624.

146. Hoffman, E. A. IWPFI Investigators. Pulmonary CT and MRI phenotypes that help explain chronic pulmonary obstruction disease pathophysiology and outcomes. / E. A. Hoffman, D. A. Lynch, R. G. Barr [et al.] // J. Mag. Reson Imaging 2016. Vol. 43 (3). - P. 544–557.

147. Hyun, DG. Association of plasma fibrinogen concentrations and blood eosinophil counts with clinical phenotypes of COPD / DG. Hyun, JH. Lee, YM. Oh [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2019. - Vol. 23 (9). - P. 1035-1041.

148. Januszek, R. Chronic obstructive pulmonary disease affects the angiographic presentation and outcomes of patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary interventions / R. Januszek, Z. Siudak, A. Dziewierz [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. - 2018. - Vol. 128 (1). - P. 24-34.

149. Jones, J. H. Emphysema on Thoracic CT and Exercise Ventilatory Inefficiency in Mild-to-Moderate COPD. / J. H. Jones, J. T. Zelt, D. M. Hirai [et al.] // COPD 2017. - Vol. 14 (2). - P. 210-218.

150. Kamimura, DJ. Cigarette smoking and incident heart failure: Insights from the Jackson Heart Study. / DJ. Kamimura, LR. Cain, RJ. Mentz, [et al.] // Circulation. – 2018. - Vol. 137. - P. 2572 – 2582.

151. Karayama, M. Clinical features of three-dimensional computed tomography-based radiologic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / M. Karayama, N. Inui, H. Yasui [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2019. - Vol. 12. - P. 1333-1342.

152. Khalil, M.M. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the outcome of patients admitted to the coronary care unit / M. M. Khalil, A. I. Dwedar, M. M. Abdelazeem // The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2019. - Vol. 68. - P. 123-128.

153. Khaniabadi, YO. Acute myocardial infarction and COPD attributed to ambient SO₂ in Iran / YO. Khaniabadi, SM. Daryanoosh, PK. Hopke [et al.] // Environ Res. - 2017. - Vol. 156. - P. 683-687.

154. Koblizek, V. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study / V. Koblizek, B. Milenkovic, A. Barczyk [et al.] // Eur. Respir. J. 2017. - Vol. 49. № 5.

155. Kokubo, Y. Traditional cardiovascular risk factors for incident atrial fibrillation. / Y. Kokubo, C. Matsumoto // Circ J. - 2016. - Vol. 80. - P. 2415 – 2422.

156. Kondo, T. Effects of Tobacco Smoking on cardiovascular disease. / T. Kondo, Y. Nakano, S. Adachi [et al.] // Circ J. - 2019. - Sep 25;83 Vol. 10. - P. 1980 - 1985.

157. Kotz, D. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease / D. Kotz, W. Viechtbauer, C. R. Simpson [et al.] // Thorax. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 905–911.

158. Kunisaki, K. M. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events: A Cohort Analysis / K. M. Kunisaki, M. T. Dransfield, J. A. Anderson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2018. - P. 198.

159. Lange, P. Diagnosis, assessment, and phenotypic of COPD: beyond FEV1 / P. Lange, D. M. Halpin, D. E. O'Donnell [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2016. - Vol. 11. - Spec. Iss. - P. 3-12.

160. Lenferink, A. Exacerbation action plans for patients with COPD and comorbidities: a randomised controlled trial / A. Lenferink, J. Van Der Palen, PDLPM. Van Der Valk [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54 (5). - P. 1802134.

161. Li, J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / J. Li, Y. Zhou, Y. Zhang [et al.] // *BMC. Cardiovasc. Disord.* - 2018. - Vol. 18 (1). - P. 125.

162. Liu, J. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. A STROBE-compliant observational study. / J. Liu, Jianjun Quan, Li Yanzi [et al.] // *Medicine.* 2018. - Vol. 97, № 40. - P. e12626.

163. Malo de Molina, R. Ischemic heart disease during acute exacerbations of copd. / R. Malo de Molina, S. Aguado, C. Arellano [et al.] // *Med Sci (Basel).* 2018. - Vol. 6(4), № 83. - P. 1-13.

164. Manian, P. Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment / P. Manian // *J. Thorac Dis.* - 2019. - Vol. 11(14). - P. S1761-S1766.

165. Marković, Boras M. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction / M. Marković Boras, A. Čaušević, I. Brizić [et al.] // *Med. Glas. (Zenica).* - 2018. - Vol. 15 (2). - P. 101-108.

166. Mayyas, F. Cardiac effects of cigarette tobacco smoking in rat model of diabetes / F. Mayyas, KH. Alzoubi // *Life Sci.* - 2018. - Vol. 211. - P. 279-285.

167. Mc Allister, D.A. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD / D. A. McAllister, J. D. Maclay, N. L. Mills [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2012. - Vol. 39, № 5. - P. 1097-103.

168. Memon, MA. Role of the DECAF Score in predicting in-hospital mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / MA. Memon,

S. Faryal, N. Brohi [et al.] // Cureus. - 2019. - Vol. 11 (6). - P. e4826. doi: 10.7759/cureus.4826.

169. Miravittles, M. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. Archivos de Bronconeumología / M. Miravittles, C. Myriam, J. J. Soler-Cataluña 2012. - Vol. 48 (3). - P. 86–98.

170. Miravittles, M. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. /M. Miravittles, JJ. Soler-Cataluña, M. Calle, [et al]. // Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. - 2012. - Vol. 48(7). - P. 247–257.

171. Mirza, S. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: implications for care. / S. Mirza, R. Benzo // Mayo. Clin. Proc. – 2017. – Vol.92 (7). – P. 1104-1112.

172. Mizuno, Y. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in East Asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm: Possible role of reactive aldehydes. / Y. Mizuno, S. Hokimoto, E. Harada, [et al.] // Circ J. - 2016. - Vol. 81. - P. 96 – 102.

173. Naseem, S. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome / S. Naseem, U. Baneen // J. Family Med. Prim. Care. - 2019. - Vol. 8 (10). - P. :3393-3398.

174. 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.

175. Pavasini, R. Right ventricle function in patients with acute coronary syndrome and concomitant undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease / R. Pavasini, A. Fiorencis, E. Tonet [et al.] // COPD. - 2019. - Vol. 16(3-4). - P. 284-291.

176. Perez, T. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities / T. Perez, G. Deslée, PR. Burgel [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 1399-1410.

177. Puymirat, E. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-

MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015 / E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla [et al.] // *Circulation*. - 2017. - 136 (20). - P. 1908-1919.

178. Qiu, F. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? / F. Qiu, C.L. Liang, H.Liu // *Oncotarget*. - 2017. - № 8 (1). - P. 268-284.

179. Raheison, C. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. / C. Raheison, EH. Ouaalaya, A. Bernady [et al.] // *BMC. Pulm. Med.* - 2018. - Vol. 18 (1). - P. 117.

180. Rallidis, LS. Homocysteine is an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease in the era of statins / LS. Rallidis, N. Kosmas, T. Rallidi // *Coron. Artery Dis.* - 2019.

181. Reilev, M. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD / M. Reilev, A. Pottegård, J. Lykkegaard [et al.] // *Respirology*. - 2019. - Vol. 24 (12). - P. 1183-1190.

182. Rothnie, KJ. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. / KJ. Rothnie // *BMJ Open* 2015. - P. 5:e007824.

183. Rothnie, KJ. COPD and acute myocardial infarction: effects on presentation, management and outcomes. / KJ. Rothnie, JK Quint. // *Europ Heart J Qual Care Clin Outcomes*. - 2016. Vol. 2 (2). - P. 81-90.

184. Rothnie, KJ. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / KJ. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2018. - Vol. 15 (8). - P. 935-946.

185. Rothnie, KJ. Predicting mortality after acute coronary syndromes in people with chronic obstructive pulmonary disease. / KJ. Rothnie, L. Smeeth, N. Pearce [et al.] // *Heart*. 2016. - Vol. 102 (18). - P. 1442-8.

186. Sager, HB. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome / HB. Sager, M. Nahrendorf // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2016. - Vol. 60 (3). - P. 185-93.

187. Schiele, F. Coronary artery disease: risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention / F. Schiele, F. Ecarnot, R. Chopard // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2017. - Vol.24(3). - P. 88-100.

188. Serban, RC. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on in-hospital morbidity and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / RC. Serban, L. Hadadi, I. Sus [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2017. - Vol. 243. - P. 437-442.

189. Singh, D. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto [et al.] // Eur. Respir. J. - 2019. - Vol. 53. - № 5. - P. pii: 1900164.

190. Snijder, MB. Cohort profile: the healthy life in an urban setting (HELIUS) study in Amsterdam, the Netherlands / MB. Snijder, H. Galenkamp, M. Prins // BMJ. Open. - 2017. - Vol. 7 (12): e017873.

191. Su, T. H. Temporal trends in treatment and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based observational study. / TH. Su, SH. Chang, PC. Chen [et al.] // J Am Heart Assoc. - 2017. - Vol. 6: P. e004525.

192. Su, T. H. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study / T. H. Su, S. H. Chang, C. F. Kuo [et al.] // PLoS One. – 2019. - Vol.14, № 3. – P. e0213187.

193. Tang, W. Lifetime risk and risk factors for abdominal aortic aneurysm in a 24-year prospective study: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). / W. Tang, L. Yao, NS. Roetker, [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2016; Vol. 36. - P. 2468 – 2477.

194. Triest, FJ. Cardiovascular risk, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary rehabilitation: Can we learn from cardiac rehabilitation? / FJ. Triest, SJ. Singh, LE. Vanfleteren // Chron. Respir. Dis. - 2016. - Vol. 13 (3). - P. 286-94.

195. Tunsupon, P. Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary disease and pulmonary rehabilitation outcomes. / P. Tun-

supon, A. Lal, MA. Khamis. // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. - 2017. - Vol. 37 (14). - P. 283-289.

196. Ullah, R. Frequency of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary artery disease / R. Ullah, S. Salam, T. Ghaffar [et al.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. - 2017. - Vol. 29 (2). - P. 285-288.

197. Wang, MT. Risk of adverse cardiovascular events with use of inhaled long-acting bronchodilators in management of chronic obstructive pulmonary disease. / MT. Wang, JH. Lai, CL. Tsai // J. Food Drug Anal. - 2019. - Vol. 27 (3). - P. 657-670.

198. WHO (2018) The Top 10 Causes of Death, World Health Organisation, <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

199. Xiao, W. Endotype-driven prediction of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (EndAECOPD): protocol for a prospective cohort study / W. Xiao, LY. Du, B. Mao // BMJ Open. - 2019. - vol. 9 (11). - P. e034592.

200. Yasuo, M. The relationship between acrolein and oxidative stress in COPD: in systemic plasma and in local lung tissue / M. Yasuo, Y. Droma, Y. Kitaguchi [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 1527-1537.

201. Zagaceta, J. Prospective comparison of non-invasive risk markers of major cardiovascular events in COPD patients / J. Zagaceta, G. Bastarrika, JJ. Zulueta [et al.] // Respir. Res. - 2017. - Vol. 18 (1). - P. 175.

202. Zaid, M. Associations of high-density lipoprotein particle and high-density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index: The INTERLIPID study. / M. Zaid, K. Miura, A. Okayama, [et al.] // Circ J. - 2018; Vol. 82. - P. 2557 – 2565.

203. Zhou, M. Fast prediction of deterioration and death risk in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using vital signs and admission history: retrospective cohort study / M. Zhou, C. Chen, J. Peng [et al.] // JMIR Med Inform. - 2019. - Vol. 7(4). - P. 13085