

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

На правах рукописи

ОСТРОУХОВА Элина Валерьевна

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

Специальность 3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Ахминеева Азиза Халиловна

АСТРАХАНЬ – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные представления о белке Клото	12
1.2. Кардиально-респираторная коморбидность	20
1.2.1. Кардиально-респираторная коморбидность - актуальная проблема современной медицины	20
1.2.2. Научные исследования о кардиально-респираторной коморбидности по данным отечественных и зарубежных ученых	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Этапы и дизайн исследования. Общая характеристика обследуемых	30
2.2.1. Общеклинические методы исследования	35
2.2.2. Специальные методы исследования	36
2.3. Статистическая обработка материалов	37
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	38
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СТЕПЕНИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ И АНАМНЕЗА КУРЕНИЯ	41
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БЕЗ НЕЕ	57
5.1. Уровень белка Клото у пациентов с жизнеугрожающими осложне-	57

ниями инфаркта миокарда

5.2. Исследование уровней белка Клото в зависимости от локализации 61
инфаркта миокарда и пораженных коронарных артерий

ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ 68
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА (КАРДИО-
ГЕННЫЙ ШОК, ОТЕК ЛЕГКИХ) У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 79

ВЫВОДЫ 92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 94

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) высока во всем мире [23; 44; 50; 71; 83; 124; 138].

При этом, смертность при ХОБЛ стоит практически на одной линии с инсультом и ИБС. И, если в отношении пациентов с инсультом и ИБС в последние годы достигнуты значительные успехи, свидетельствующие об уменьшении показателя смертности, то данные по ХОБЛ носят неутешительный характер [1; 34; 113; 182; 187; 217].

ХОБЛ - одна из основных проблем общественного здравоохранения у пациентов в возрасте 40 лет и старше. В настоящее время это одна из ведущих причин смерти в мире, зачастую связанная с сердечно-сосудистыми катастрофами [5; 55; 77; 96; 98; 126; 207].

Сердечно-сосудистая патология, часто встречаемая у пациентов с ХОБЛ, приводит к повышенному риску госпитализаций и смерти, более длительному пребыванию больного в стационаре [2; 26; 36; 42; 109; 135].

Достоверно известно, что данные патологии имеют общие факторы риска, патофизиологические механизмы и клинические признаки, действуя синергетически, как негативные триггеры. Однако, терапевтические тактики и прогностические критерии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХОБЛ до сих пор до конца не разработаны [6; 14; 24; 119; 191; 200; 213].

Указанные обстоятельства определили необходимость поиска маркеров прогнозирования течения инфаркта миокарда (ИМ) на фоне ХОБЛ [10; 116; 198].

Белок Клото может стать потенциальным маркером сосудистых катастроф. Было обнаружено, что при воздействии на ген Клото мутагена и последующей его

инактивации у лабораторных мышей наблюдаются признаки преждевременного старения и снижения продолжительности жизни [57; 127; 153; 203].

Также, согласно полученным учеными данным, более низкий уровень белка Клото отмечается у стареющих особей лабораторных мышей в сравнении с молодыми особями. Усиление экспрессии гена Клото, приводящее к возрастанию уровня белка Клото, приводит к увеличению продолжительности жизни лабораторных мышей [137; 139; 160].

Существует множество научных исследований, доказывающих, что дефицит белка Клото коррелирует с развитием атеросклероза, ИБС, ИМ и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Белок Клото участвует в ингибировании инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), регулируя тем самым окислительный стресс. Участие белка Клото в регуляции клеточного метаболизма может быть решающим фактором в вопросах защиты сердца и сосудов [173; 181; 186; 189].

Также хорошо известно, что белок Клото усиливает антиоксидантный ответ за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы и снижения образования активных форм кислорода, что позволяет рассматривать белок Клото как новый защитный фактор при ССЗ [134; 165; 179].

Таким образом, для более достоверного определения роли белка Клото и выяснения связей между его содержанием в сыворотке и осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ - имеется необходимость проведения дополнительных исследований.

Степень разработанности темы исследования

В связи со значительным количеством имеющихся в доступной нам отечественной и зарубежной литературе исследований, не вызывает сомнений факт, что наличие коморбидной патологии оказывает значительное влияние на темпы прогрессирования заболевания, качество жизни пациента, ухудшает прогноз, а также увеличивает расходы на лечение пациента [13; 19; 22; 28; 99; 167; 211].

Больше всего исследований заболеваний, при которых регистрируется высокий процент встречаемости коморбидной патологии, отмечается именно в отношении ХОБЛ. Причиной высокой встречаемости этой коморбидной патологии большинство исследователей считают наличие хронического воспаления и широкий спектр внелегочных проявлений при ХОБЛ [3; 9; 16; 38; 61; 123; 206].

Стоит отметить, что вопрос изучения механизмов, лежащих в основе коморбидности у пациентов с ХОБЛ, и поиск маркеров, способных отражать данные изменения, остается актуальным.

Имеются исследования, посвященные изучению белка Клото как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с ИМ при мононозологии, свидетельствующие о наличии связей уровня данного белка с ведущими патогенетическими механизмами и возможности его использования в качестве прогностического маркера течения сердечно-сосудистой патологии. При этом, преобладающая часть научных работ по данной теме выпущена зарубежными учеными [146; 148; 168; 212; 216].

В доступных нам отечественных и иностранных литературных источниках не представлены работы, посвященные изучению уровня белка Клото у пациентов с коморбидной патологией в виде ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

Научная новизна

Впервые проведено исследование уровня сывороточного белка Клото в крови у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и без нее. Проанализирован уровень белка Клото в сыворотке крови у пациентов в зависимости от длительности и степени ХОБЛ с различными фенотипами и анамнеза курения. Исследована связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови у пациентов с осложненным ИМ и в зависимости от количества пораженных коронарных артерий (КА) при ИМ.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Доказано, что среди пациентов с большей длительностью ХОБЛ отмечается статистически значимо более низкий уровень белка Клото как в группе пациентов с коморбидной патологией, так и у пациентов с монозологией в виде ХОБЛ, по сравнению с пациентами с меньшей длительностью ХОБЛ.

Наиболее низкие значения уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ отмечались среди пациентов с большим стажем табакокурения по сравнению с пациентами с меньшим стажем табакокурения.

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

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

Обозначена роль определения подгруппы (фенотип А, В, С, D) ХОБЛ и выраженности бронхообструкции по результатам спирометрии для прогнозирования вероятности развития осложнений ИМ (отек легких, кардиогенный шок) на фоне ХОБЛ.

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

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились работы отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетических основ коморбидного состояния в виде ИМ на фоне ХОБЛ [8; 30; 79; 110; 130; 164; 199], а также работы по изучению влияния уровня белка Клото на течение монозологий в виде ИМ и ХОБЛ [147; 160; 168; 173; 189; 212].

В работе использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные и статистические.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация исследования

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка - 164 пациента: с мононозологией в виде ИМ, ХОБЛ и с коморбидностью в виде ИМ на фоне ХОБЛ. Дизайн исследования соответствовал поставленным задачам.

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

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

Результаты исследования (математическая модель прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ) внедрены в практическое здравоохранение: используются в работе кардиологического отделения №2 ГБУЗ АО АМОКБ (г. Астрахань).

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

Материалы диссертации представлены в сборниках статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020), Международной научно-практической онлайн конференции к 90-летию Самаркандского государственного медицинского института «Фундаментальная наука в современной медицине» (Самарканд, 2020), XVI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2021).

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоял в непосредственном участии во всех этапах диссертационной работы: в планировании научного исследования, наборе клинического материала, самостоятельном анализе отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования, систематизации полученных данных, их статистической обработке с описанием и концептуальном осмыслении полученных результатов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о белке Клото

Белок Клото, являющийся продуктом гена Клото, впервые был описан в 1997 г. японским ученым Куго и его коллегами, как антивозрастной белок. При воздействии на ген Клото мутагена и последующей его инактивации у лабораторных мышей наблюдаются признаки преждевременного старения (например, развитие эмфиземы легких) и снижение продолжительности жизни. Также, согласно полученным учеными данным, более низкий уровень белка Клото отмечается у стареющих особей лабораторных мышей в сравнении с молодыми. Усиление же экспрессии гена Клото, приводящее к возрастанию уровня белка Клото, способствует увеличению продолжительности жизни лабораторных мышей [64; 163; 210; 216].

Свое название белок получил в честь греческой богини Клото, дочери Зевса. В мифологии три богини - Клото, Лахесис и Антропос измеряли и обрезали нити жизни, определяя судьбу каждого человека [57].

Ген Клото локализуется в 5, 12 и 13 хромосомах и состоит из кодирующей последовательности в виде пяти экзонов и четырех интронов [57; 64]. Кодирование белка Клото происходит при помощи разных видов мРНК. Одна из них кодирует трансмембранную форму белка, другая – укороченную растворимую [57; 126; 195].

Белок Клото относится к семейству 1-гликозидаз (подсемейство β -глюкуронидаз) и включает в себя α -Клото, β -Клото и родственный Клото. Каждый из вышеуказанных белков имеет достаточно высокие сходства между собой, однако, они различны по своим функциям и преимущественной локализации в организме. При этом, более изученным белком является α -Клото [127; 203].

β -Клото локализуется, как правило, в жировой ткани организма, реже – в печени. Строение данного белка повторяет строение α -Клото на 41% в своем аминок-

кислотном порядке. Функциональная роль β -Клото заключается в синтезе жирных кислот и обеспечении их метаболизма [139; 181].

Так называемый родственный Клото представляет собой трансмембранный белок с невыясненной функцией, образующий при контакте с различными рецепторами сложные комплексные структуры [57; 64].

Растворимый α -Клото функционирует как ко-рецептор фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), оказывая таким образом опосредованное влияние на минеральный обмен и участвуя в поддержании гомеостаза эндокринной системы. Обнаруживается белок преимущественно в почках, головном мозге и различных биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча и спинномозговая жидкость [153; 173; 186].

Ген Клото экспрессируется в наибольшем объеме дистальными почечными канальцами и, таким образом, также связан с метаболизмом фосфора, кальция и регуляцией работы ионных каналов. Дефицит белка Клото усугубляет повреждение почек и их последующий фиброз [136].

В работах отечественных и зарубежных авторов белок Клото исследуется в том числе как антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора и раннего биомаркера развития осложнений хронической болезни почек (ХБП), включая кальцификацию сосудов, гипертрофию миокарда и вторичный гиперпаратиреоз [134; 160].

Экзогенное введение белка Клото или усиление его эндогенной выработки может обеспечить подавление фиброза почек, что позволило ученым выдвинуть белок Клото в качестве многообещающего терапевтического агента при прогрессировании ХБП [153].

При этом, Savvoulidis P. с соавторами обнаружили наличие корреляционных связей между уровнями кальцитонина, паратиреоидного гормона и белка Клото. Было обнаружено, что белок Клото снижается при ухудшении течения ХБП, од-

нако, выраженной корреляции между уровнем белка Клото и степенью кальцификации КА учеными обнаружено не было [195].

Установлено, что экспрессия мРНК Клото в почке начинает снижаться на ранних стадиях ХБП, впоследствии прогрессивно падая до 5% от нормального уровня у больных на диализе. Эти данные с учетом системных биологических эффектов Клото позволяют некоторым авторам формулировать «Клото-центрические» гипотезы о первичности снижения содержания этого белка в развитии кардиоренального синдрома как модели преждевременного старения [57; 195; 203].

Учеными предпринимались попытки искусственной коррекции уровня белка Клото в сыворотке крови у пациентов с ХБП. При этом, были обнаружены следующие эффекты: выраженное улучшение гистологической картины клубочкового аппарата почек и нормализация костного обмена, что подтверждает ренопротективные свойства белка Клото. Это позволило предположить, что белок Клото можно использовать и в кардиопротективных целях [64; 189; 216].

Существует множество научных исследований, доказывающих, что дефицит белка Клото коррелирует с развитием различной сердечно-сосудистой патологии. Белок Клото участвует в ингибировании ИФР-1, регулируя тем самым окислительный стресс. Участие белка Клото в регуляции клеточного метаболизма может быть решающим фактором в вопросах защиты сердца и сосудов [137; 186; 189].

Также хорошо известно, что белок Клото усиливает антиоксидантный ответ за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы и снижения образования активных форм кислорода, что позволяет рассматривать белок Клото как новый защитный фактор при ССЗ [186].

Имеются исследования, подтверждающие, что белок Клото экспрессируется в кардиомиоцитах человека. При этом, кардиомиоциты пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском показали более низкую экспрессию белка Клото, а высокий риск ССЗ был связан с влиянием окислительного стресса [137].

Donate-Correa J. и соавторы проанализировали наличие потенциальной связи между полиморфизмом гена Клото и уровнем его экспрессии в сосудистой стенке, что может приводить к влиянию уровня белка Клото на частоту ССЗ и риск развития сердечно-сосудистых катастроф [139].

Как независимый предиктор степени тяжести ИБС белок Клото был выделен Göçer K. и соавторами в 2020 году наряду с сывороточным FGF-23, остеопротегерином и остеопontiном [148].

Также была обнаружена корреляционная связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови и такими ранними предикторами атеросклероза, как толщина интима-медиа сонной артерии, поток-опосредованная дилатация плечевой артерии, толщина эпикардального жира. Таким образом, более низкий уровень белка Клото в сыворотке крови является недавно идентифицированным предиктором атеросклероза наравне с ранее изученными [160].

При исследовании исходов в виде сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, был обнаружен низкий уровень белка Клото при сердечно-сосудистых событиях независимо от факторов, связанных с минерально-костным обменом, общими факторами риска и промежуточными исходами у такого рода пациентов [173].

В исследовании Paula R. S. и соавторов изучалась связь уровня белка Клото в сыворотке крови пациентов с клиническим анамнезом сердечно-сосудистых событий. С помощью как корреляционного, так и дисперсионного анализов была обнаружена положительная связь между низким уровнем белка Клото и предыдущим возникновением ИМ [181].

Большой интерес представляют работы по изучению влияния краткосрочной высокоинтенсивной интервальной тренировки на уровень белка Клото и кардиопротекцию. Программы краткосрочных аэробных тренировок значительно повышают уровень белка Клото в сыворотке крови и могут уменьшать зону ИМ, способствуя защите миокарда [189].

При исследовании антиоксидантной активности эндотелиальных клеток почечной вены человека, обработанных Клото-компонентом, также было доказано, что белок Клото имеет потенциальный терапевтический эффект снижения эндотелиальной дисфункции и улучшения прогноза атеросклероза [210].

Немалый интерес представляют исследования по изучению позитивного влияния экспрессии гена Клото и уровня белка Клото в сыворотке крови на работу синоатриального узла, что могло бы снизить частоту внезапной сердечной смерти вследствие нарушений сердечного ритма, вызванных дисфункцией синусового узла [137; 139].

Результаты морфологического исследования миокарда лабораторных мышей, подвергшихся введению белка Клото, показали отсутствие дегенеративных изменений. Также была обнаружена достоверная функциональная стабильность работы синусового узла [139].

Снижение экспрессии гена Клото и, как следствие, снижение уровня белка Клото в сыворотке крови приводит к стойким когнитивным нарушениям. Обнаружено значительное влияние белка Клото на функции олигодендроцитов, включая миелинизацию.

Исследования на лабораторных мышьях со сниженной экспрессией гена Клото показали значительное снижение синтеза миелина, а количество зрелых олигодендроцитов было значительно ниже у мышей с низким уровнем белка Клото. При этом, наблюдались выраженные изменения в виде нарушения миелинизации зрительного нерва и мозолистого тела, а также серьезных отклонений от нормы в узлах Ранвье.

Данные результаты доказывают, что белок Клото также является ключевым фактором в синтезе и распаде миелина и может быть полезной терапевтической мишенью в вопросах защиты головного мозга от возрастных изменений и восстановления пациентов при рассеянном склерозе [134].

В рамках изучения вопросов влияния табакокурения на течение ХОБЛ, развития окислительного стресса с последующим клеточным старением легких и, как

следствие, уменьшения пролиферации эпителиальных клеток, разрушения альвеолярной структуры и развития эмфиземы легких - белок Клото был изучен на эпителиальных клетках легких человека, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. Результаты исследований показывают, что повышение уровня белка Клото в данном случае может быть многообещающей стратегией снижения клеточного старения и риска развития ХОБЛ, соответственно [125].

Gao W. с соавторами, количественно оценив экспрессию гена Клото в легких пациентов с ХОБЛ, а также на мышинной модели, индуцированной озоном - определили функцию белка Клото в дыхательных путях. При этом, было обнаружено влияние белка Клото на опосредованное табакокурением воспаление и вызванное перекисью водорода клеточное повреждение. Экспрессия гена Клото снижалась в легких у курильщиков и у пациентов с ХОБЛ, а также спустя 6 недель воздействия озона в эпителиальных клетках дыхательных путей [146].

Табакокурение снижает экспрессию гена Клото и высвобождение белка Клото из эпителиальных клеток дыхательных путей в связи с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. А низкое содержание белка Клото, в свою очередь, увеличивает чувствительность клеток к воспалению, вызванному сигаретным дымом и окислительным стрессом. Эти данные позволили по-новому взглянуть на механизмы, связанные с ускоренным старением легких при развитии ХОБЛ [146].

При изучении зарубежными учеными влияния отказа от табакокурения на уровень белка Клото в сыворотке крови, были получены противоречивые данные о значительном снижении частоты пульса, систолического артериального давления (АД), концентрации белка Клото и увеличении индекса массы тела (ИМТ) обследованных пациентов, отказавшихся от курения. Таким образом, было выдвинуто предположение о том, что увеличение белка Клото у курильщиков может быть компенсаторной реакцией на стресс [158].

Схожие данные были представлены Nakanishi K. и соавторами, изучившими влияние курения на концентрацию в сыворотке крови антивозрастного белка Кло-

то. При этом, среди мужчин среднего возраста сывороточные уровни растворимого белка Клото были значительно выше у курильщиков, чем у никогда не куривших. У пожилых мужчин, злоупотребляющих табаком, также наблюдалось значительное повышение уровня белка Клото в сыворотке в сравнении с некурящими [177].

Отличные результаты получили Kureya Y. и соавторы, изучив уровень белка Клото в сыворотке крови у некурящих, курильщиков без ХОБЛ и курильщиков с ХОБЛ. При этом, уровень белка Клото был значительно ниже у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками без ХОБЛ, что стало важным первым шагом к пониманию воздействия белка Клото на течение ХОБЛ [165].

Также отличаются результаты, полученные в ходе исследования Krick S. и соавторов. Воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей сигаретного дыма приводит, по мнению авторов, к воспалению дыхательных путей за счет подавления секреции белка Клото, в то время как сверхэкспрессия гена Клото приводит к снижению данных воспалительных явлений, то есть воздействие на ген Клото может служить новой противовоспалительной стратегией при ХОБЛ [163].

При зарубежных исследованиях о наличии связей между уровнем белка Клото у курящих в настоящее время и у пациентов с ХОБЛ с использованием результатов спирометрии - текущий статус курения был определен как единственная независимая переменная, связанная с низким уровнем белка Клото у мышей, подвергшихся воздействию табачного дыма, в сравнении с мышами, подвергшимися имитационному воздействию. Таким образом, можно достоверно говорить о том, что экспрессируемый в скелетных мышцах белок Клото снижается при курении [179].

Большой интерес представляет изучение аутофагии, как фундаментального клеточного процесса, который устраняет поврежденные клетки при помощи лизосомной деградации. При исследовании влияния антивозрастного белка Клото на регулирование аутофагии в ответ на воздействие сигаретного дыма было обнару-

жено, что табакокурение приводит к активации аутофагии в альвеолярных макрофагах.

Предварительная обработка клеток Клото-компонентом ослабляет индуцированную табаком аутофагию, в то время как инактивация гена Клото ее усиливает. Эти данные позволили предположить, что белок Клото играет важную роль не только в регуляции аутофагии, но и для понимания механизмов гибели и старения клеток в целом [168].

Отрицательное влияние никотина на экспрессию гена Клото подтверждает исследование секреции почечного белка Клото на мышинной модели хронического воздействия никотина, в которой мыши получали никотин в питьевой воде. При этом, при воздействии никотина наблюдалось значительное снижение уровня белка Клото в почках, а также снижение скорости клубочковой фильтрации и повышенные уровни мочевины и альдостерона в плазме у лабораторных мышей. Таким образом, достоверно можно говорить о том, что никотин подавляет выработку белка Клото в организме [136].

При исследовании корреляционных связей между интерстициальными заболеваниями легких и механизмами старения, связанными с ними, были обнаружены низкие уровни белка Клото в крови при нескольких хронических дегенеративных заболеваниях легких. Низкие уровни белка статистически значимо коррелировали с низкими значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при интерстициальных заболеваниях легких. Эти данные также свидетельствуют о том, что снижение концентрации белка Клото может быть прогностическим биомаркером ускоренного снижения функции легких [127].

Не исключается влияние белка Клото на мукоцилиарный клиренс. При изучении прямого влияния белка Клото на эпителий бронхов и параметры мукоцилиарного клиренса - было обнаружено, что дефицит белка Клото приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса с дальнейшим уменьшением объема поверхностной жидкости дыхательных путей.

То есть, можно сказать, что белок Клото регулирует мукоцилиарную функцию путем увеличения объема поверхностной жидкости дыхательных путей, что также может послужить потенциально важной мишенью для разработки терапевтических стратегий при воспалительных заболеваниях дыхательной системы [147].

Таким образом, если обратить внимание на физиологические эффекты белка Клото, а также оценить его влияние на окислительный стресс, риск развития сердечно-сосудистых катастроф, воспалительные процессы респираторной системы и наличие выраженных корреляционных связей с табакокурением - становится очевидной необходимость практико-ориентированного исследования уровня белка Клото в сыворотке крови пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью.

1.2. Кардиально-респираторная коморбидность

1.2.1. Кардиально-респираторная коморбидность - актуальная проблема современной медицины

Клинический портрет современного терапевтического пациента приобрел новые черты в виде коморбидности, являющиеся закономерным следствием увеличения продолжительности жизни и развития медицинских знаний и технологий [12; 25; 33; 196; 209].

В своей практике врачи все чаще сталкиваются с сочетанием у одного пациента двух и более патологий, объединенных общностью их этиопатогенеза и взаимоотношающихся друг друга, а пациент с мононозологией становится, в свою очередь, достаточно редким явлением [43; 68; 94; 132; 188; 202].

Современная жизнь генерирует большое количество условий и факторов риска для развития коморбидности: генетическая отягощенность, влияние негативной экологической обстановки, развитие хронических форм инфекций, мета-

болический синдром, неправильное пищевое поведение, возрастные изменения, избыточная лекарственная терапия и т.д. [30; 47; 53; 66; 145; 192].

Экономический ущерб, связанный с лечением коморбидных пациентов, является значительным, так как совокупные затраты на их терапию очень высокие. Отсутствие достоверных рекомендаций по особенностям ведения пациентов с коморбидной патологией также может служить сопутствующим фактором отягощения прогноза заболеваний [31; 115; 131; 183; 176].

Как было сказано выше, коморбидность приводит к значительному утяжелению состояния пациента, ускорению развития неблагоприятных исходов заболеваний, сложностям в вопросах диагностики и лечения, а также к трудностям в прогнозировании течения болезни [37; 111; 117; 129; 141; 180].

При этом, зачастую, представляется сложным определение «ведущего» заболевания, оказывающего превалирующее влияние на декомпенсацию состояния пациента [47; 72; 89; 103; 178].

Если обратиться к эпидемиологическим данным, можно обнаружить, что среднее значение количество хронических заболеваний у лиц среднего возраста, являющихся пациентами терапевтических отделений - 2,8, у лиц пожилого возраста - 6,4 [83; 104].

Учитывая высокую актуальность изучения явления коморбидности, остается много открытых вопросов о правильном ведении такого рода пациентов, выборе терапевтической тактики, нюансах диагностического поиска и прогнозирования исходов. В связи с этим необходимость проведения исследований в этой области не вызывает сомнений [4; 7; 27; 59; 65; 144].

Часто встречающейся формой коморбидности является сочетание ССЗ и ХОБЛ. Сердечно-сосудистая патология типична для пациентов с ХОБЛ, ее наличие приводит к повышенному риску госпитализаций, более длительному пребыванию больного в стационаре и смертности от ССЗ [150; 151; 156; 163; 176; 208].

ХОБЛ - это заболевание, характеризующееся стойким ограничением воздушного потока, которое не является полностью обратимым. В настоящее время это

четвертая ведущая причина смертности во всем мире, а наличие сопутствующих заболеваний регистрируется у 96% больных с ХОБЛ. Чаще всего ХОБЛ сочетается с такими ССЗ, как ИБС, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [17; 73; 92; 112; 121; 123].

Их сочетание рассматривается в рамках «сердечно-легочного континуума», а не просто объясняется общими факторами риска, например, табакокурением. При этом, перекрестные симптомы в виде одышки или боли в груди ухудшают прогноз из-за возможных диагностических ошибок [21; 58; 84; 88; 116; 202].

Более того, медикаментозная терапия в этих случаях также осложнена в силу частого наличия порой необоснованных опасений относительно побочных эффектов [7; 32; 49; 51; 105]. Исследования подтверждают, что контроль сопутствующих заболеваний при ХОБЛ имеет явное преимущество по сравнению с потенциальным риском, связанным с большинством используемых препаратов [121; 152; 185; 169; 184; 215].

Распространенность ХОБЛ среди популяции пациентов с ИМ колеблется от 7% до 30%, что является заниженным показателем из-за поздней диагностики ХОБЛ в целом [21; 52; 62; 103]. При этом, фактические данные показывают, что повышенный риск ССЗ особенно выражен у пациентов с ХОБЛ среднего и пожилого возраста, поэтому в этой возрастной группе преимущества раннего вмешательства и успешного прогнозирования течения заболеваний могут оказаться наиболее эффективными [44; 144; 150; 171; 176; 194].

Согласно статистическим данным около 30% пациентов с ХОБЛ умирают от сердечно-сосудистой патологии. Действительно, смертность от сердечных заболеваний у пациентов с ХОБЛ выше, чем смертность, связанная с дыхательной недостаточностью (ДН) [19; 118; 121; 123; 149; 190].

Фактически, частота осложнений ИМ быстро увеличивается после рецидива ХОБЛ с пиком в течение первой недели госпитализации [45; 54; 90; 104]. В свою очередь, после развития сердечно-сосудистой катастрофы у пациентов с ХОБЛ

повышается риск развития сердечной недостаточности и аритмий [70; 106; 120; 154; 200].

Последние данные, свидетельствующие о повышенном риске развития ИМ в первые дни после начала тяжелого обострения ХОБЛ, связывают данный факт с тахикардией, гипоксией, влиянием воспалительного процесса, системного окислительного стресса и т.д. [15; 33; 149; 170].

Что касается коморбидности ССЗ и ХОБЛ, имеющих разнообразные факторы риска (гипертония, малоподвижный образ жизни, курение, неправильное питание и т.д.), нет достоверных сведений о механизмах взаимодействия заболеваний между собой [29; 41; 60; 127; 170; 200].

Несмотря на то, что данный механизм не полностью определен, он, вероятно, происходит от двух патогенетических причин: несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением, острый коронарный тромбоз вследствие системной воспалительной реакции, вызванной множественным взаимодействием между инфекционным агентом и иммунной системой [48; 97; 126; 176; 193; 200].

Однако, появляются убедительные экспериментальные и клинические данные о том, что повышенный окислительный стресс вызывает легочное воспаление, а распространение провоспалительных медиаторов из легких в системный кровоток индуцирует стойкую системную воспалительную реакцию, которая изменяет структуру кровеносных сосудов. В свою очередь, ремоделирование сосудов приводит к атеросклерозу [126; 159; 174; 200; 214].

Кроме того, регуляция вазоактивных веществ эндотелиального происхождения (например, оксида азота), которые контролируют тонус кровеносных сосудов, изменяется из-за окислительного повреждения эндотелия, что способствует их дисфункции, являющейся ключевым фактором развития ССЗ. В этом заключается пагубная роль окислительного стресса при коморбидности в виде ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии [75; 126; 133; 157; 200].

Одним из ведущих факторов риска и ССЗ и ХОБЛ является курение, которое может выступать триггером повреждения эндотелия сосудов и, как следствие, значительно ухудшать прогноз пациентов [25; 122; 133; 140].

Эндотелий-зависимая вазодилатация, таким образом, подвергается негативному воздействию оксида азота, биотрансформация которого может нарушаться вследствие влияния табакокурения на организм человека [20; 162; 172; 204].

Индуцированный курением окислительный стресс реализуется путем прямого отрицательного влияния активных форм кислорода на эндотелий сосудов, клетки которого подвергаются процессам апоптоза [32; 82; 91; 93].

Также в результате табакокурения происходят изменения коагуляционных свойств крови как при ССЗ, так и при ХОБЛ. Это проявляется в виде снижения процессов фибринолиза, активации тромбоцитов и стимулировании свертывания крови [39; 102; 114; 128; 204].

При этом, риск смерти от ИМ или других сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХОБЛ резко увеличивается по мере возрастания индекса курения [25; 46; 69; 155; 214].

1.2.2. Научные исследования о кардиально-респираторной коморбидности по данным отечественных и зарубежных ученых

Спектр отечественных и зарубежных научных работ, связанных с кардиально-респираторной коморбидностью и ее механизмами, весьма широк.

Так, Полунина О.С. с соавторами (2018), изучив структуру госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в стационар терапевтического профиля за минувшие 5 лет, отмечают коморбидное сочетание в виде ХОБЛ и АГ, как лидирующее среди пациентов с ХОБЛ, а сердечная недостаточность признана авторами главной причиной смертности среди пациентов с ХОБЛ [80].

В исследовании Наумова А.В. и соавторов (2020) изучался специфический маркер активности макрофагов - неоптерин. Учеными обнаружено, что у пациен-

тов с коморбидностью в виде ИМ на фоне ХОБЛ показатели данного маркера достоверно выше, чем в группах пациентов с одним заболеванием в виде ИМ или ХОБЛ, что подтверждает наличие системной воспалительной реакции, значительно отягощающей течение ИМ у пациентов с ХОБЛ [61; 62; 63].

Оценка риска развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ была произведена Корогод А.В. и соавторами (2017). В данной работе ученые доказали, что по шкале SCORE высокий риск развития ИБС имеется у пациентов с диагнозом ХОБЛ в течение двухлетнего периода в 59% случаев.

При исследовании популяции пациентов с кардиально-респираторной коморбидностью было доказано, что наибольший процент составляют пациенты с сочетанием ХОБЛ и стенокардии (48%), а также ХОБЛ и сердечной недостаточности (32%). Табакокурение было отмечено учеными как преобладающий по своей распространенности фактор среди всех оцененных по шкале SCORE [45].

Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами ХОБЛ была изучена Беккер К.Н. и соавторами (2019). Ученые пришли к выводу о том, что чаще других сопутствующих заболеваний при ХОБЛ выявляется именно сердечно-сосудистая патология (51% случаев). При изучении выборки пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией на фоне ХОБЛ преобладали пациенты с фенотипом D (выраженные симптомы и частые обострения ХОБЛ) [8].

В результате изучения нарушений ночной оксигенации артериальной крови у пациентов с ХОБЛ Лапицким Д.В. и соавторами (2019) было доказано, что половина пациентов, страдающих ХОБЛ, имеют нарушения оксигенации, проявляющиеся синдромом апноэ во сне. Данный фактор может оказывать негативное влияние на течение заболевания и увеличивать риск развития сердечно-сосудистых катастроф [54; 55].

Кардиально-респираторная коморбидность была рассмотрена путем изучения особенностей артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от сопутствующей АГ Собко Е.А. и соавторами (2019). Ученые вы-

яснили, что основными предикторными переменными для артериальной ригидности являются возраст и давность заболевания, что позволило оптимизировать раннюю диагностику сердечно-сосудистых осложнений у больных БА [89].

В своих исследованиях Hong-lei Yin и соавторы (2017) сравнили распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ и без нее. При этом было доказано, что уровень выявляемости сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, эндокринных, метаболических, психиатрических, неврологических и желудочно-кишечных заболеваний значительно выше у пациентов, страдающих ХОБЛ, чем у пациентов контрольной группы, что позволило ученым сделать вывод о необходимости включения лечения сопутствующих заболеваний в стратегию борьбы с ХОБЛ [211].

Особенности медикаментозной терапии пациентов с ХОБЛ и кардиоваскулярной коморбидностью изучены Frederik Trinkmann и соавторами (2019). В результате исследования было доказано, что текущие рекомендации ограничены лечением отдельных заболеваний, а многие лекарственные средства не используются в силу необоснованных опасений по поводу их побочных эффектов.

Например, медикаментозная терапия с использованием стероидов или статинов является привлекательной в силу воздействия на системное воспаление, но при этом не отражает сложные патогенетические взаимодействия, а бета-блокаторы и бронходилататоры длительного действия демонстрируют приемлемый профиль безопасности. Таким образом, будущие терапевтические стратегии должны руководствоваться интегративным подходом при выборе препаратов [202].

Исследования Kurt Brassington и соавторов (2019) о роли оксидативного стресса при ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии показали, что системное воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, напрямую влияет на прогноз сердечно-сосудистой патологии при данной коморбидности.

При этом, ученые подчеркивают, что возрастающий окислительный стресс, сопровождающий ХОБЛ, сам по себе является пусковым механизмом в появлении

сочетанных патологий. Учитывая отсутствие эффективных методов лечения ХОБЛ, нацеливание на оксидативно-зависимые механизмы представляет собой уникальную терапевтическую возможность для лечения ХОБЛ и сопутствующих ССЗ [126].

Alqahtani F. и соавторы (2020) определили частоту и исходы острого ИМ при обострении ХОБЛ. При этом, ключевыми звеньями исследования были госпитальная заболеваемость, смертность и затраченные ресурсы здравоохранения.

Ученые сделали вывод, что ИМ наблюдается у 1% пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, и исходы у таких пациентов, как правило, хуже, чем у пациентов без ИМ. Инвазивное лечение ИМ во время обострения ХОБЛ, по мнению ученых, может приводить к улучшению результатов, однако, используется менее чем у 20% пациентов [118].

В исследовании Alter P. и соавторов (2019) поднимались вопросы выявления наличия сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ, а также влияния состояния сердечно-сосудистой системы на симптомы ХОБЛ. Ученые отметили, что значительная часть пациентов с сомнительными результатами эхокардиографии (ЭХО-КГ) не лечилась, что предполагает повышенный риск неблагоприятного прогноза.

При этом, размеры и функциональные особенности сердца коррелировали с функцией легких в большей степени, чем с сердечно-сосудистым анамнезом. Размеры ЛЖ в меньшей степени влияли на симптомы ХОБЛ в сравнении с функцией легких, однако, данный факт был обнаружен независимо от всех других [119].

В исследованиях Cosentino E. R. и соавторов (2019) изучалось состояние пожилых пациентов, страдающих сердечной недостаточностью на фоне ХОБЛ. По мнению авторов, терапия гликопирролатом хорошо переносится и эффективна при лечении ХОБЛ в группе пожилых пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе. Таким образом, гликопирролат может играть прямую роль в улучшении общей сердечно-сосудистой функции [138].

Fawzy A. и соавторы (2019) рассматривали количество тромбоцитов в качестве прогностического показателя сердечно-сосудистых катастроф у пожилых людей, страдающих ХОБЛ. При этом, ученые получили данные о том, что тромбоцитоз во время обострения ХОБЛ напрямую связан с повышенным риском 3-летней смертности, однако, связь между количеством тромбоцитов и смертностью при стабильном течении ХОБЛ остается открытым вопросом, а уровень количества тромбоцитов, выше или ниже которого повышался риск смертности - окончательно не идентифицирован [141].

Вопросы терапии β -адреноблокаторами у пациентов с ХОБЛ после острого ИМ обсуждались Su T. H. и соавторами (2019). Авторами было установлено, что β -адреноблокаторы снижали риск повторной госпитализации по поводу ХОБЛ и других респираторных заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на 12-32%, то есть β -адреноблокаторы не повышали риск обострений ХОБЛ, а их применение после перенесенного ИМ снижало риск смертности у пациентов с ХОБЛ [191; 198].

Pavasini R. и соавторы (2019) изучали связь недиагностированной сопутствующей ХОБЛ с ранними структурными изменениями сердца, обнаруживаемыми с помощью ЭХО-КГ. При этом, были выявлены ранние нарушения функции правого желудочка (ПЖ) у пациентов с ИМ на фоне недиагностированной ХОБЛ, что подтвердило необходимость ранней диагностики и начала лечения ХОБЛ [180].

В исследованиях Andell P. и соавторов (2020) рассматривалось определение роли кислорода при ведении пациентов с подозрением на острый ИМ на фоне ХОБЛ. При этом, по мнению авторов, каких-либо преимуществ рутинной кислородной терапии по сравнению с терапией атмосферным воздухом через 365 дней у пациентов с нормоксемической ХОБЛ с подозрением на острый ИМ нет [120].

Общность генетических факторов между ХОБЛ и ССЗ обсуждалась Zhu Z. и соавторами (2019). Исследования показали умеренную генетическую корреляцию на уровне всего генома у коморбидных пациентов такого рода [217].

Связь между ХОБЛ, ССЗ и факторами их риска была последовательной и статистически значимой во всех вышеуказанных исследованиях, что подчеркивает острую необходимость в разработке стратегий для выявления и снижения сердечно-сосудистых рисков, связанных с ХОБЛ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Этапы и дизайн исследования. Общая характеристика обследуемых.

Для достижения цели и задач исследования были обозначены этапы исследования, которые представлены на рис. 1.

<p><i>1 ЭТАП.</i> Изучение отечественной и зарубежной литературы о белке Клото и его влиянии на кардиально-респираторную коморбидность</p>
<p><i>2 ЭТАП.</i> Отбор пациентов в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александро-Марининская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных»</p> <p><i>Критерии включения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • документированный впервые развившийся ИМ, подтвержденный результатами электрокардиографии, сывороточными маркерами некроза; • верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, пациенты с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами, вне обострения; • возраст обследуемых до 60 лет; • информированное согласие на участие в исследовании. <p><i>Критерии исключения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • острый ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; • ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; • терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). • наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; • онкопатология; • сахарный диабет.
<p><i>3 ЭТАП.</i> Проведение клинико-лабораторных и функциональных исследований. Определение уровня белка Клото методом иммуноферментного анализа.</p>
<p><i>4 ЭТАП.</i> Статистическая обработка полученных данных при помощи статистической программы STATISTICA версия 12.0. и SPSS версия 20.0. </p> <p><i>Разработка математической модели с использованием значений уровня белка Клото для индивидуального прогноза вероятности развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.</i></p>

Рисунок 1 - Этапы исследования

Период исследования 2017-2021 гг. От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Всего было обследовано 194 человека, все обследуемые пациенты были мужского пола. Лица группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами. На рисунке 2 представлен дизайн исследования.

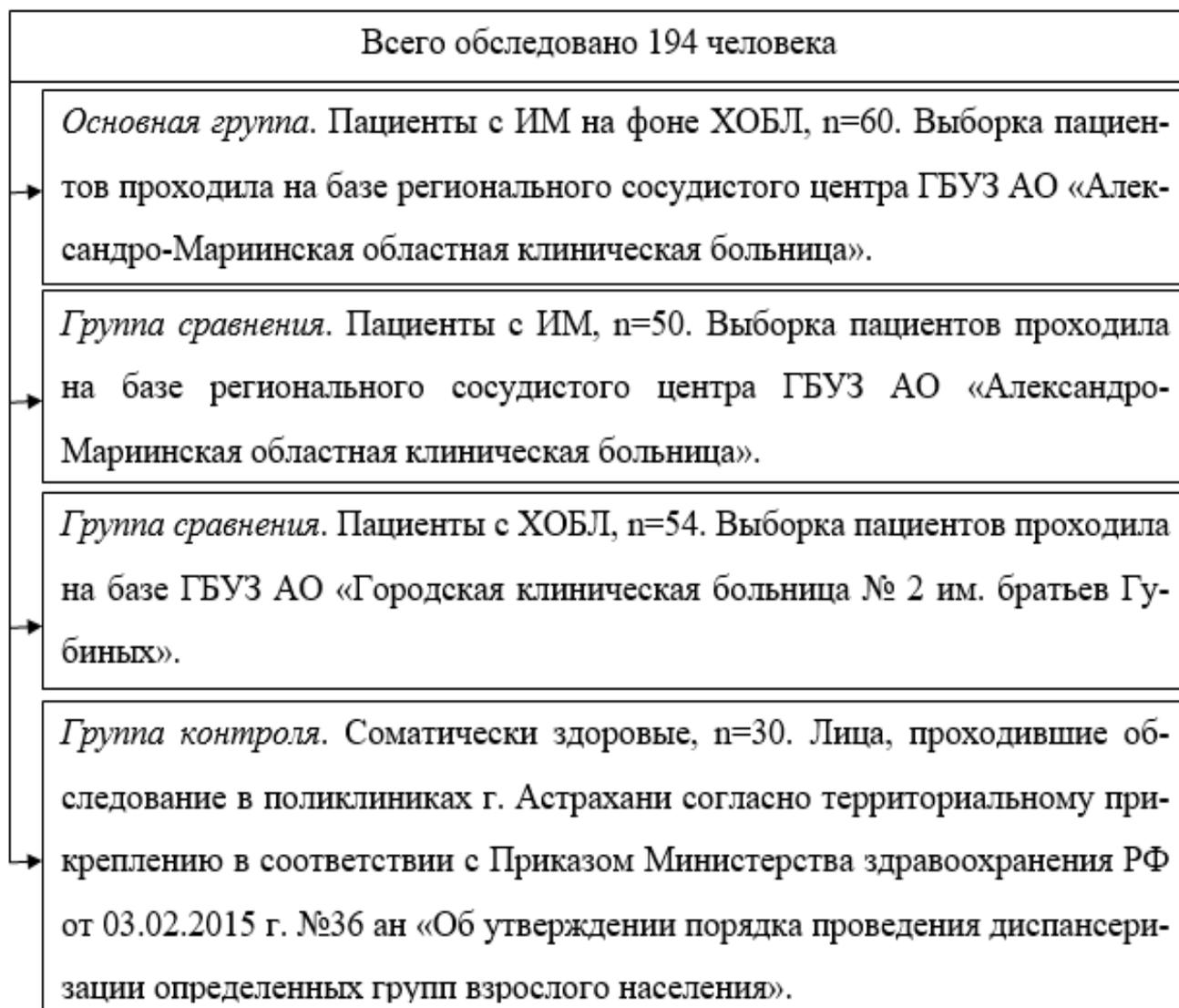


Рисунок 2 - Дизайн исследования

Верификация диагноза и лечение пациентов с ИМ проводились в соответствии с современными клиническими рекомендациями - «4-е Универсальное определение инфаркта миокарда» 2019 г.; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации» [76; 108; 201].

Верификация диагноза и лечение пациентов с ХОБЛ проводились согласно рекомендациям GOLD 2019 г. пересмотра [197]. Проведение настоящей работы одобрено Локальным Этическим Комитетом.

Все пациенты с ХОБЛ, которые вошли в основную группу и в одну из групп сравнения (пациенты с ХОБЛ, n=54), были разделены на подгруппы (абсолютное значение и процент пациентов в зависимости от подгруппы представлен в главе 3 - результаты собственных исследований):

- в зависимости от длительности ХОБЛ:
 - 1-9 лет
 - 10 лет и >
- в зависимости от степени бронхообструкции в соответствие с классификацией GOLD от 2019 г. [198]:
 - II степень - объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) 50-79%
 - III степень - ОФВ₁ 30-49%
- в зависимости от степени тяжести симптомов (CAT-тест (COPD Assessment Test)), выраженности одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и риска обострений ХОБЛ:
 - А - с невыраженными симптомами и редкими обострениями
 - В - с выраженными симптомами и редкими обострениями
 - С - с невыраженными симптомами и частыми обострениями
 - D - с выраженными симптомами и частыми обострениями
- в зависимости от стажа табакокурения:
 - 10-20 лет
 - 20-30 лет
 - от 30 и > лет.

Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1. У пациентов в группах ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ - ХОБЛ была вне обострения.

Таблица 1 - Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Группа пациентов			p
	ИМ (n=50)	ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
1	2	3	4	5
Возраст, лет	54 [46;59]	55 [49;59]	57 [51;59]	$p_{1-2}=0,263$ $p_{1-3}=0,209$ $p_{2-3}=0,080$
Длительность ХОБЛ, лет	-	18,5 [3;25]	25 [8;28]	p_{2-3}^*
Индекс курения, пачка/лет	8,1 [6,4;9,8]	31,3 [15,5;38,2]	34,7 [19,9;41,1]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* $p_{2-3}=0,002$
Длительность ИБС, лет	11 [4;14]	-	10 [3;12]	$p_{1-3}=0,106$
АГ в анамнезе, n	14 (28%)	11 (20,4%)	20 (33,3%)	
Нарушения ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий, n	2 (4%)	1 (1,8%)	2 (3,3%)	
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин.	85 [80;87]	75 [67;77]	85 [82;88]	p_{1-2}^* $p_{1-3}=0,186$ p_{2-3}^*
Функциональный класс (ФК) ХСН (NYHA):				
I	37 (74%)	7 (12,9%)	48 (80%)	
II	9 (18%)	1 (1,8%)	8 (13,3%)	
III	3 (6%)		3 (5%)	
Систолическое АД (САД)	129 [124;140]	128 [124;34]	130 [124;144]	$p_{1-2}=0,850$ $p_{1-3}=0,392$ $p_{2-3}=0,267$
Диастолическое АД (ДАД)	76 [65;90]	80 [69;86]	80 [65;90]	$p_{1-2}=0,455$ $p_{1-3}=0,683$ $p_{2-3}=0,796$

1	2	3	4	5
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	6,7 [6,0;7,6]	5,9 [5,06;6,8]	7,8 [7,0;8,2]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₂₋₃ *
Лipoproteины низкой плотности (ХС-ЛПНП), ммоль/л	2,85 [2,31;3,1]	2,61 [1,97;2,8]	3 [2,81;3,3]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₂₋₃ *
Лipoproteины высокой плотности (ХС-ЛПВП), ммоль/л	1,48 [1,32;1,9]	2,28 [1,82;2,88]	1,28 [1,12;1,4]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₂₋₃ *
Лipoproteины очень высокой плотности (ХС-ЛПОНП), ммоль/л	1,59 [1,1;1,99]	0,88 [0,62;1,02]	1,98 [1,28;2,3]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₂₋₃ *
Индекс атерогенности	4,78 [3,5;5,8]	3,79 [2,2;4,7]	5,21 [3,9;6,5]	p ₁₋₂ * p ₁₋₃ * p ₂₋₃ *

Примечание: * - $p < 0,001$

Анамнез курения - у 100% пациентов в данных группах. Все обследуемые лица группы контроля были некурящие.

Из сопутствующей патологии в анамнезе у обследуемых групп пациентов наиболее часто встречались:

- заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, панкреатит и холецистит):

- 35 человек (70%) в группе с ИМ,
- 40 человек (74,1%) в группе с ХОБЛ,
- 51 человек (85%) в группе с ИМ на фоне ХОБЛ;

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы:

- 15 человек (30%) в группе с ИМ,
- 14 человек (25,9%) в группе с ХОБЛ,
- 16 человек (25%) в группе с ИМ на фоне ХОБЛ;

- хронический простатит:

- 31 человек (62%) в группе с ИМ,

- 36 человек (66,6%) в группе с ХОБЛ,
- 42 человека (70%) в группе с ИМ на фоне ХОБЛ.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Всем обследуемым проводилось стандартное физикальное обследование с последующей оценкой общего состояния (измерения частоты дыхательных движений (ЧДД), ЧСС, САД, ДАД), проведение антропометрии, выявление осложнений. Рассчитывали площадь поверхности тела и ИМТ.

При опросе пациентов особое внимание уделялось выявлению жалоб, анамнеза заболевания, клинических проявлений заболевания (время от начала болевого эпизода, характер болевого синдрома), информации о перенесенных ранее ИМ, анамнезу курильщика и выявлению факторов риска развития ИМ и ХОБЛ. Курение являлось достоверным фактором развития ХОБЛ, а человек - безусловным курильщиком, если общее потребление табака превышало 10 пачка/лет, при пачка/лет >25 пациент считался злостным курильщиком.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование согласно стандартным методикам.

Данные лабораторных анализов включали в себя: общий анализ крови; общий анализ мочи; общий анализ мокроты; бактериологическое исследование мокроты на патогенную микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам (идентификация бактериальной флоры в мокроте осуществлялась с использованием микробиологических методов (бактериоскопическое, бактериологическое исследование)); б/х анализ крови (общий белок, общий ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, креатинин, мочевины, общий билирубин, прямой билирубин, мочевиная кислота, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза крови); уровень тропонина, креатинфосфокиназы (КФК), изоформы фермента КФК (КФК МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); коагулограмма (активированное частичное тромбо-

пластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген); показатели кислотно-основного состояния крови.

Данные инструментальных анализов: рентгенография органов грудной клетки; электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях; эхокардиография (ЭХО-КГ) на аппарате «G-60» («Siemens», Германия); коронарографическое исследование (при оценке характера и тяжести стенозирующего процесса в венечных артериях была использована 48 рентгеноморфологическая классификация стенозов (Stenosis morphology classification), опубликованная в 1988 году в США (American College of Cardiology & American Heart Association), которая учитывала степень сужения, протяженность и форму стеноза, устьевое, угловое или бифуркационное расположение, наличие кальцинатов и тромбов, вовлечение в стеноз боковых ветвей и некоторые другие признаки). Стеноз КА определяли по степени сужения просвета сосуда по сравнению с интактными участками. Гемодинамически значимым стенозом считали сужение диаметра сосуда более чем на 70%.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась методами спирографии (аппараты КСП 1 фирмы «Экомед» (Россия) и Spiroanalyzer ST-350R фирмы Fukuda SANGYO (Япония)) и пикфлоуметрии (пикфлоуметр MicroPeak фирмы MicroMedicalLimited дважды в сутки – утром и вечером до применения бронхолитиков).

Проводилось суточное мониторирование АД; суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; пульсоксиметрия в динамике (пульсоксиметр MD 300 C1 (SN: 07161030716), производства «NoninMedical, Inc.», США).

2.2.2. Специальные методы исследования

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

2.3. Статистическая обработка материалов

Данные, полученные при поступлении и в ходе наблюдения за пациентами, вносились в специально разработанные карты, затем создавалась база данных в программе Microsoft Office Excel 2010 г. Статистическая обработка данных проводилась при помощи STATISTICA 12.0 и SPSS 20 версия.

Распределение данных было отличным от нормального, в связи с чем данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов Me [5; 95]. Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$, критерия Шапиро-Уилка при $n < 50$, показателя эксцесса и асимметрии, анализа гистограммы и коэффициента вариации.

Сравнение двух групп выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3-х и более группах использовался критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий для апостериорных сравнений также использовали критерий U Манна-Уитни.

С помощью коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) проводилась оценка интенсивности корреляционной связи. Критический уровень статистической значимости - p принимался равным 0,05. При сравнении трех и более независимых групп p рассчитывался по формуле $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n - количество проводимых сравнений.

Разработка математической модели прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений проводилась с помощью метода бинарной логистической регрессии с расчетом: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР). Оценка математической модели производилась с использованием Omnibus Test, критерия Вальда и ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Основные механизмы действия белка Клото еще окончательно не изучены, однако, последние исследования отечественных и зарубежных ученых в этой области связывают дефицит белка Клото, в первую очередь, с патологией сердечно-сосудистой системы. Зарубежные ученые, исследуя пациентов с атеросклерозом КА в поиске связей между выделением белка Клото в эндотелии сосудов и этиопатогенезом сердечно-сосудистой патологии, получили достоверные данные о влиянии белка Клото на процессы оксидативного стресса и продукцию оксида азота [137; 173; 189].

Также были обнаружены корреляции между выраженностью стеноза сосудов сердца и уровнем белка Клото, то есть более низкий его уровень в сыворотке крови наблюдался у пациентов с ИБС именно при тяжелых стенозах. Помимо этого, было доказано, что низкое содержание белка Клото и низкая экспрессия гена Клото в КА, соответственно, являются полноценными факторами риска возникновения и прогрессирования ИБС (вне зависимости от других факторов или триггеров). Таким образом, учеными было выдвинуто предположение, что при экзогенном увеличении уровня белка Клото в сыворотке крови пациентов с ИБС - можно достичь активации механизмов компенсации последующих осложнений в виде гипертрофии сердца [186; 216].

В связи с вышесказанным, нами была предпринята попытка исследовать уровень белка Клото в крови при мононозологии (ХОБЛ, ИМ) и при ИМ на фоне ХОБЛ.

Мы проанализировали изменение уровней белка Клото у пациентов с ХОБЛ, ИМ и кардиально-респираторной коморбидностью в сравнительном аспекте.

В результате проведенного анализа было установлено наличие статистически значимых различий по уровню белка Клото ($p < 0,001$) между изучаемыми группами пациентов при межгрупповом сравнении (табл. 2).

Таблица 2 - Уровень белка Клото в исследуемых группах

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

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

Самый низкий уровень белка Клото был выявлен в группе пациентов ИМ на фоне ХОБЛ, где его значение составило 0,3 [0,17;0,45] нг/мл. Это было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группами пациентов с мононозологией - ХОБЛ и ИМ, где уровни белка Клото составили 0,42 [0,34;0,53] нг/мл и 0,53 [0,41; 0,81] нг/мл соответственно.

При сравнении содержания белка Клото у пациентов с ХОБЛ и ИМ было выявлено, что у пациентов с ХОБЛ уровень изучаемого биомаркера был ниже. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

У пациентов как с мононозологией, так и с коморбидной патологией уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Из полученных данных следует, что при коморбидном сочетании ИМ с ХОБЛ имеет место статистически значимо самый низкий уровень белка Клото по сравнению с пациентами с монозологией (ИМ или ХОБЛ). Возможно, это связано с ухудшением физиологических процессов кардиореспираторной системы у пациентов с ИМ при наличии ХОБЛ.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СТЕПЕНИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ И АНАМНЕЗА КУРЕНИЯ

Одной из черт любого патологического состояния в организме человека является его длительность. Зачастую, чем больше длительность заболевания, тем неблагоприятнее его течение. С другой стороны, характерной чертой многих патологических состояний является отсутствие склонности их к интенсивному прогрессированию. В связи с этим, на следующем этапе были проанализированы уровни белка Клото у больных ХОБЛ в зависимости от длительности и степени заболевания.

Группы пациентов с ХОБЛ были разбиты на подгруппы в зависимости от длительности ХОБЛ (1-9 лет и 10 лет и более). По этому параметру подгруппы пациентов были количественно сопоставимы (табл. 3).

Таблица 3 - Количественное распределение пациентов при разделении на подгруппы в зависимости от длительности ХОБЛ

Группа пациентов		p
ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
Длительность ХОБЛ		
1-9 лет, n=18 (33%)	1-9 лет, n=9 (15%)	χ^2 с попра. Йетса=2,53; df=1; p=0,112
10 и > лет, n=36 (67%)	10 и > лет, n=51 (85%)	

У пациентов с ХОБЛ при длительности заболевания 10 лет и более значение уровня белка Клото составило 0,38 [0,34;0,43] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ХОБЛ при длительности заболе-

вания 1-9 лет, где содержание белка Клото составило 0,48 [0,40; 0,53] нг/мл (табл. 4).

Таблица 4 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от длительности ХОБЛ

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

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

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с длительностью заболевания 10 лет и более значение уровня белка Клото составило 0,25 [0,17;0,33] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с длительностью заболевания 1-9 лет, где содержание белка Клото составило 0,35 [0,31;0,45] нг/мл.

При проведении межгруппового анализа было выявлено, что в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппах пациентов с длительностью заболевания 1-9 лет и 10 лет и более - уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ в соответствующих подгруппах ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с большей длительностью ХОБЛ отмечался статистически значимо более низкий уровень белка Клото по сравнению с пациента-

ми с меньшей длительностью ХОБЛ. При этом, в группе пациентов с коморбидной патологией уровень изучаемого белка был статистически значимо ниже, чем у пациентов с монозологией (ХОБЛ).

В связи с тем, что ХОБЛ характеризуется большой вариабельностью клинических проявлений, в настоящее время ее разделяют на различные фенотипы. Данные фенотипы различаются между собой по многим клиническим, функциональным параметрам и имеют свои персонифицированные подходы к лечению. Мы исследовали пациентов с двумя наиболее часто встречающимися основными фенотипами (эмфизематозный и бронхитический). Третий фенотип был смешанный (эмфизематозно-бронхитический). Как видно из таблицы 5, по частоте встречаемости фенотипов ХОБЛ обследуемые пациенты были сопоставимы как при внутригрупповом, так и при межгрупповом сравнениях.

Таблица 5 - Частота встречаемости фенотипов ХОБЛ в исследуемых группах

ХОБЛ (n=54)		
Фенотип ХОБЛ		
Эмфизематозный, n	Бронхитический, n	Смешанный, n
15 (28%)	22 (41%)	17 (31%)
	$\chi^2=0,99; df=1; p_2=0,320$	$\chi^2=0,10; df=1; p_2=0,756$ $\chi^2=0,47; df=1; p_3=0,492$
ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)		
Фенотип ХОБЛ		
Эмфизематозный, n	Бронхитический, n	Смешанный, n
18 (30%)	23 (38%)	19 (32%)
$\chi^2=0,04; df=1; p_1=0,846$	$\chi^2=0,03; df=1; p_1=0,863$ $\chi^2=0,45; df=1; p_2=0,500$	$\chi^2=0,01; df=1; p_1=0,988$ $\chi^2=0,02; df=1; p_2=0,886$ $\chi^2=0,28; df=1; p_3=0,595$

Примечание: p_1 - с частотой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом; p_2 - с частотой пациентов с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_3 - с частотой пациентов с бронхитическим фенотипом внутри группы.

При сравнении уровня белка Клото в зависимости от фенотипа ХОБЛ как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ были выявлены статистически значимые различия (табл. 6).

Таблица 6 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от фенотипа ХОБЛ

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

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

У пациентов с ХОБЛ самый низкий уровень белка Клото составил 0,36 [0,34;0,41] нг/мл при бронхитическом фенотипе. Это было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p<0,001$), где содержание белка Клото составило 0,49 [0,39;0,53] нг/мл, и чем в группе пациентов со смешанным фенотипом, где уровень белка Клото составил 0,4 [0,35;0,43] нг/мл. При этом, у пациентов с ХОБЛ со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с эмфизематозным

фенотипом ($p=0,002$). У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ самый низкий уровень белка Клото также был у пациентов с бронхитическим фенотипом - 0,25 [0,17;0,33] нг/мл. Это было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p<0,001$, $p<0,001$), где содержание белка Клото составило 0,39 [0,31;0,45] и 0,3 [0,24;0,36] нг/мл, соответственно. У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в соответствующей группе пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p<0,001$).

Также статистически значимые различия уровня белка Клото были выявлены при межгрупповом сравнении в зависимости от фенотипа ХОБЛ между подгруппами пациентов ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ. Уровни белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ с соответствующими фенотипами ($p<0,001$).

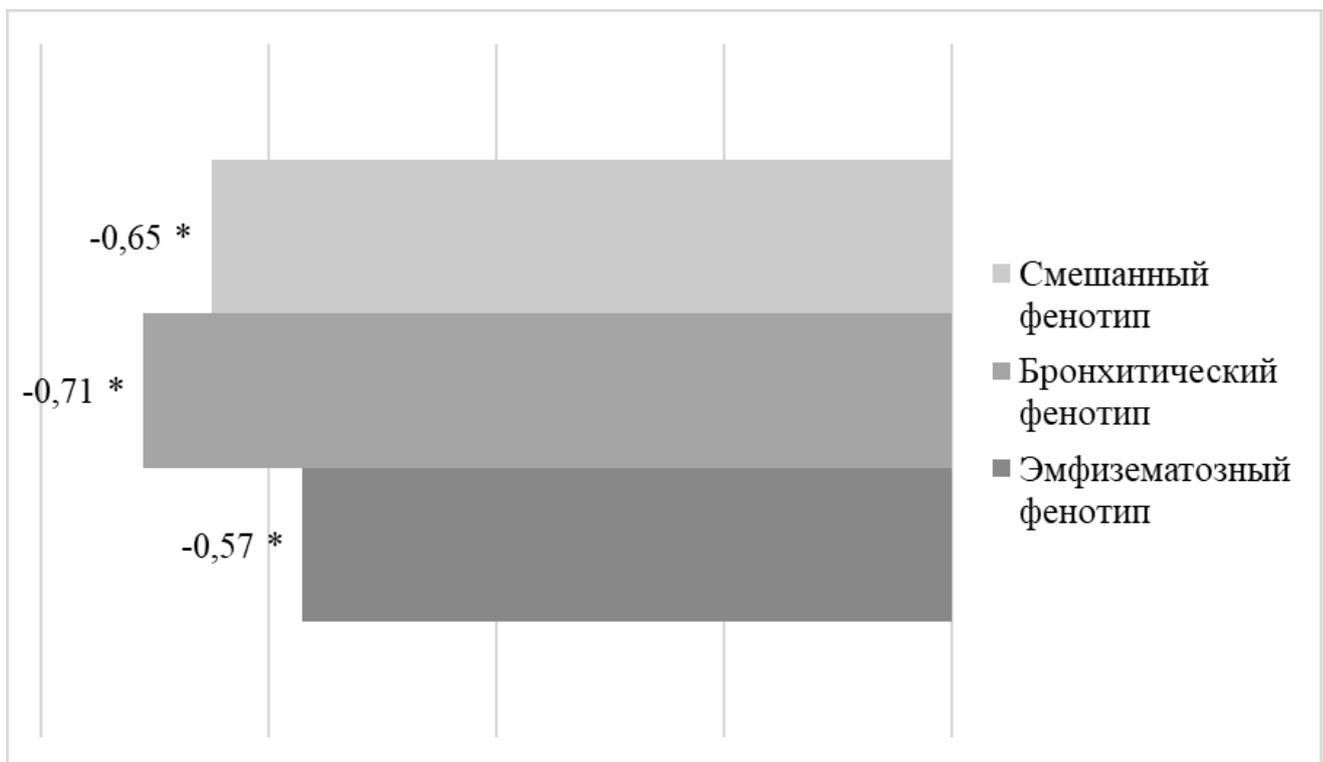


Рисунок 3 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ в группе пациентов с ХОБЛ. Примечание: $*p<0,001$

Как видно на рисунке 3, по результатам корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимых отрицательных связей средней силы между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ в группе пациентов с ХОБЛ.

Также были выявлены статистически значимые отрицательные связи средней силы между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Результаты отражены на рисунке 4.

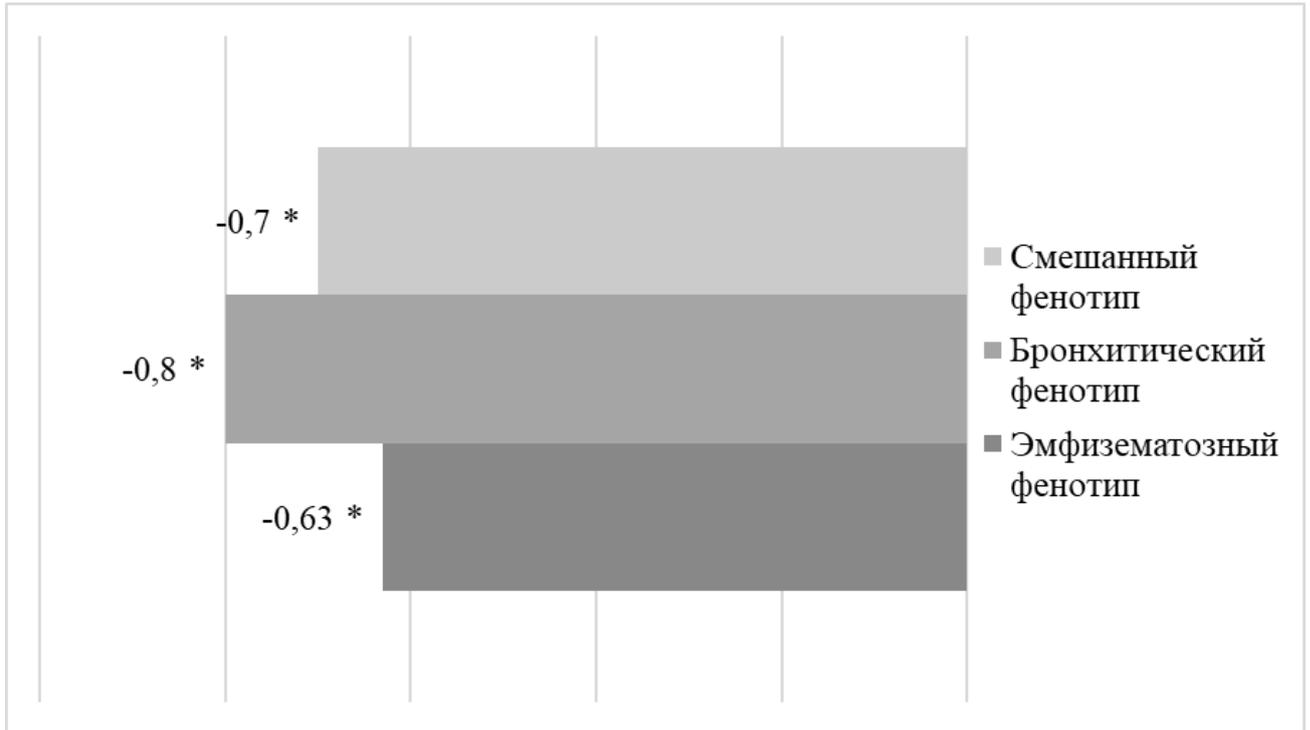


Рисунок 4 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

При этом, большая сила связей между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ была выявлена среди пациентов с бронхитическим фенотипом.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ сила выявленных связей между уровнем белка Клото и эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами была больше, чем у пациентов с соответствующими фенотипами в группе пациентов с ХОБЛ.

Табакокурение во всем мире затрагивает более миллиарда людей и в настоящее время является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Распространенность курения в России является одной из самых высоких в мире, и она продолжает расти [19; 122; 141; 197].

Учитывая то, что основной причиной развития ХОБЛ является табакокурение [35; 101; 167], нами был проанализирован уровень белка Клото в зависимости от стажа курения.

При этом, все пациенты группы ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ были разделены на три подгруппы: со стажем табакокурения 10-20 лет, 20-30 лет и от 30 и более лет. Как видно из таблицы 7, среди пациентов с ХОБЛ количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения 10-20 лет было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения 20-30 лет и с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет.

Таблица 7 - Распределение пациентов в зависимости от стажа табакокурения в группе пациентов с ХОБЛ

Стаж табакокурения		абс. (%)	p
1	10-20 лет	11 (20)	
2	20-30 лет	21 (39)	$\chi^2=2,42; df=1; p_{1-2}=0,120$
3	от 30 и > лет	22 (41)	$\chi^2=2,83; df=1; p_{1-3}=0,093$ $\chi^2=0,02; df=1; p_{2-3}=0,897$

В подгруппе со стажем табакокурения 20-30 лет количество пациентов было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет.

Среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения 10-20 лет было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения 20-30 лет и с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения 30 и более лет (табл. 8).

В подгруппе пациентов со стажем табакокурения 20-30 лет - было сопоставимо с количеством пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет.

Таблица 8 - Распределение пациентов в зависимости от стажа табакокурения в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ

Стаж табакокурения		абс. (%)	p
1	10-20 лет	9 (15)	
2	20-30 лет	19 (32)	χ^2 с п. Йетса=2,24; df=1; $p_{1-2}=0,135$
3	от 30 и > лет	32 (53)	χ^2 с п. Йетса=8,71; df=1; $p_{1-3}=0,003$ χ^2 с п. Йетса=2,34; df=1; $p_{2-3}=0,126$

В таблице 9 представлены данные, полученные в результате анализа уровня белка Клото среди пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения (табл. 9).

По результатам анализа уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения было выявлено следующее: в группе пациентов со стажем курения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже как по сравнению с пациентами со стажем курения 20-30 лет, так и по сравнению с пациентами со стажем курения 10-20 лет.

Было выявлено, что в подгруппе пациентов со стажем курения 20-30 лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в подгруппе пациентов со стажем курения 10-20 лет.

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

Таблица 9 - Уровень белка Клото (нг/мл) среди пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения

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

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

Также было выявлено наличие статистически значимой отрицательной связи высокой силы между уровнем белка Клото и индексом курения как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 5).

Сила выявленных корреляционных связей была сильнее в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

В зависимости от степени тяжести симптомов (САТ-тест), выраженности одышки по шкале mMRC и риска обострений ХОБЛ были выделены 4 подгруппы пациентов (А, В, С, D). Распределение пациентов на подгруппы проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. [197].

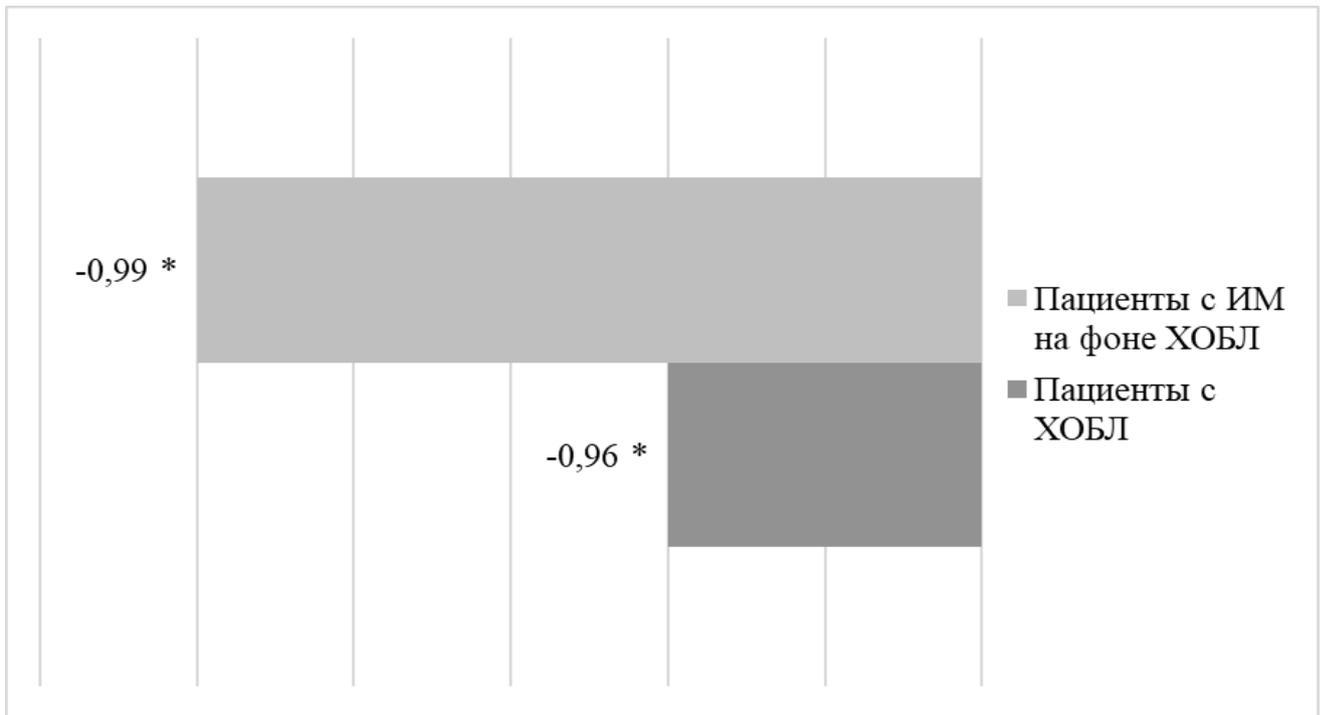


Рисунок 5 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото (нг/мл) и индексом курения среди пациентов с ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

В таблице 11 представлены результаты сопоставления количества пациентов подгрупп А, В, С, D в каждой группе обследуемых пациентов.

Таблица 11- Частота встречаемости подгрупп А, В, С, D среди пациентов

Подгруппа	Группа пациентов		p
	ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
А, n	11 (20%)	5 (8%)	$\chi^2=0,52; df=1; p=0,469$
В, n	16 (30%)	6 (10%)	χ^2 с п. Йетса=3,79; df=1; p=0,052
С, n	15 (28%)	22 (37%)	$\chi^2=0,52; df=1; p=0,469$
Д, n	12 (22%)	27 (45%)	$\chi^2=3,26; df=1; p=0,071$

Примечание: p - с группой пациентов с ХОБЛ в соответствующей подгруппе.

Как видно из вышеуказанной таблицы, группы пациентов с ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ были сопоставимы по количеству пациентов, принадлежащим к подгруппам А, В, С и D.

Далее мы решили исследовать уровень белка Клото в зависимости от степени тяжести симптомов и риска обострений ХОБЛ в исследуемых группах (табл. 12).

При этом, в результате исследования выявлен уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ без выраженных симптомов с редкими обострениями (фенотип А) - 0,37 [0,31;0,45] нг/мл, что было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа А без выраженных симптомов с редкими обострениями ($p=0,003$), где уровень белка Клото составил 0,48 [0,40;0,53] нг/мл.

Уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с выраженными симптомами и редкими обострениями (фенотип В) составил 0,28 [0,23;0,37] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа В с выраженными симптомами и редкими обострениями ($p<0,001$), где уровень белка Клото составил 0,4 [0,37;0,47] нг/мл.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ без выраженных симптомов с частыми обострениями (фенотип С) уровень белка Клото составил 0,31 [0,27;0,41] нг/мл. Это было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа С без выраженных симптомов с частыми обострениями ($p<0,001$), где уровень белка Клото составил 0,45 [0,4;0,5] нг/мл.

Уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями (фенотип D) составил 0,21 [0,17;0,27] нг/мл. Это было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа D с выраженными симптомами и частыми обострениями ($p<0,001$), где уровень белка Клото составил 0,38 [0,34;0,43] нг/мл.

При этом, как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, самое низкое значение уровня белка Клото определялось у пациентов, принадлежащих подгруппе D.

Таблица 12 - Значение уровня белка Клото (нг/мл) в обследуемых группах пациентов в зависимости от принадлежности к подгруппе А, В, С, D

Подгруппа	Группа пациентов	
	ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)
А	0,48 [0,40;0,53]	0,37 [0,31;0,45] $p_1=0,003$
В	0,4 [0,37;0,47] $p_2=0,043$	0,28 [0,23;0,37] p_1^* $p_2=0,021$
С	0,45 [0,4;0,5] $p_2=0,421$ $p_3=0,116$	0,31 [0,27;0,41] p_1^* $p_2=0,047$ $p_3=0,025$
Д	0,38 [0,34;0,43] $p_2=0,002$ $p_3=0,051$ $p_4=0,003$	0,21 [0,17;0,27] p_1^* p_2^* $p_3=0,021$ $p_4=0,001$

Примечание: p_1 - с группой пациентов с ХОБЛ; p_2 - по сравнению с подгруппой А в соответствующих группах; p_3 - с подгруппой В в соответствующих группах; p_4 - с подгруппой С в соответствующих группах. Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,0001$, уровень статистической значимости $p = 0,005$; * - $p < 0,001$.

Далее были проанализированы данные корреляционного анализа между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ:

- количеством баллов в САТ-тесте,
- выраженностью одышки по шкале mMRC,
- числом обострений в год.

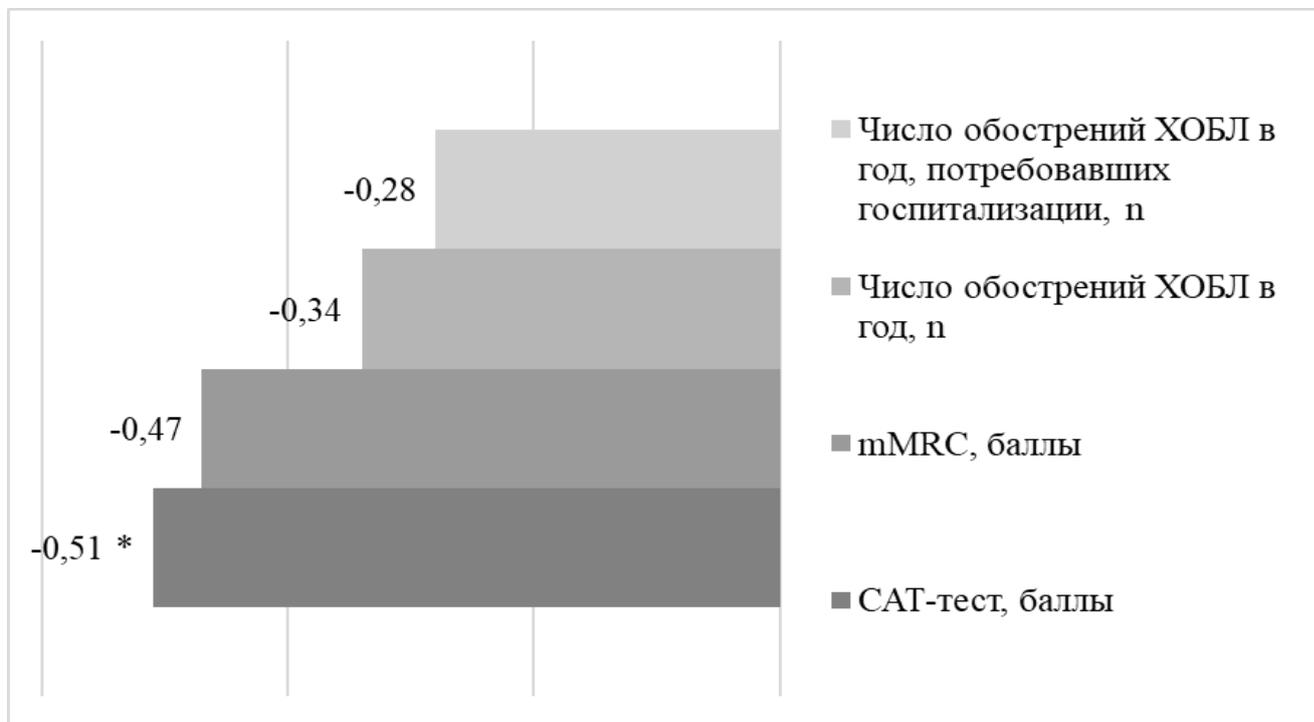


Рисунок 6 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ, числом обострений в год в группе пациентов с ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

Как видно из рисунка 6, в группе пациентов с ХОБЛ были выявлены отрицательные, статистически значимые корреляции разной силы между уровнем белка Клото, количеством баллов в САТ-тесте, выраженностью одышки по шкале mMRC и числом обострений в год.

В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ также были выявлены отрицательные, статистически значимые корреляции разной силы между уровнем белка Клото, количеством баллов в САТ-тесте, выраженностью одышки по шкале mMRC и числом обострений в год (рис. 7).

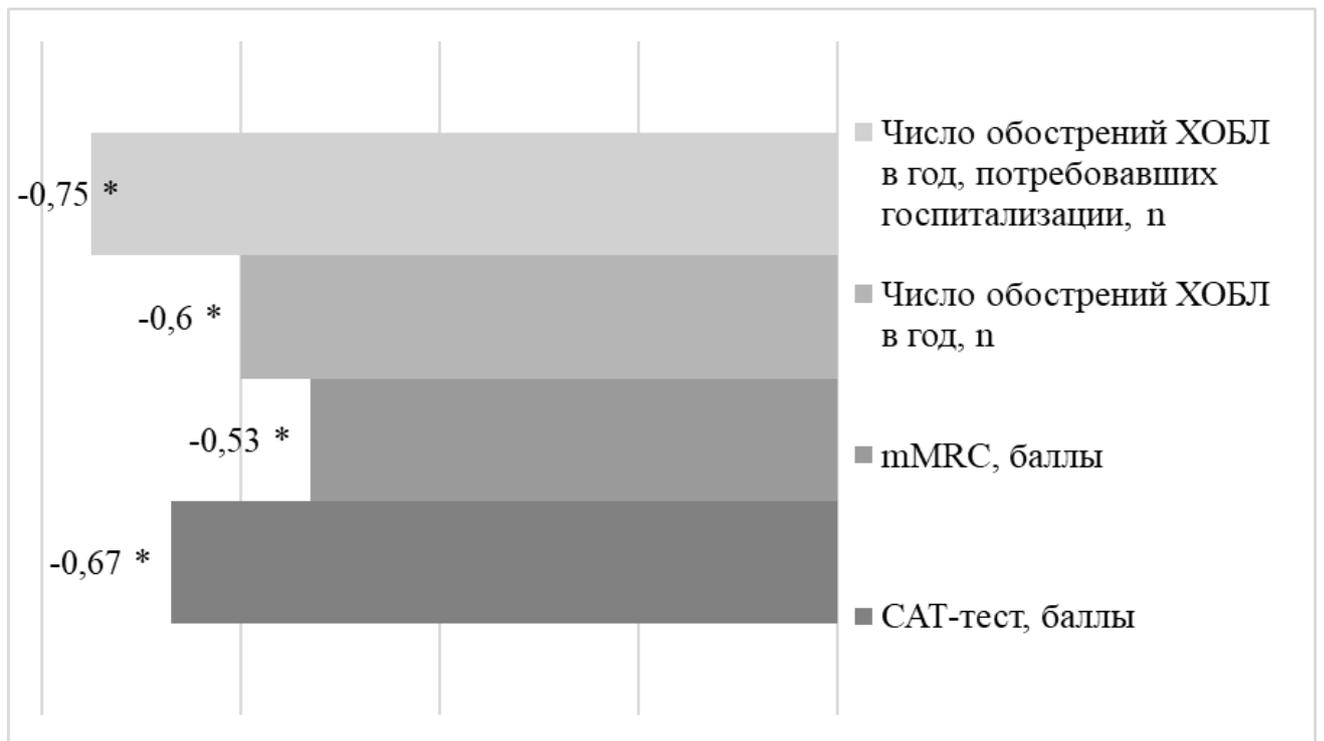


Рисунок 7 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ, числом обострений в год в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

Большая сила связей между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ была в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ, а также большая сила связей между уровнем белка Клото и числом обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации пациента.

Таблица 13 - Количественное распределение пациентов при разделении на подгруппы в зависимости от степени бронхообструкции

Степень бронхообструкции	Группа пациентов		p
	ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
II степень (ОФВ ₁ 50-79%), n	39 (72%)	22 (37%)	$\chi^2=4,38$; df=1; p=0,036
III степень (ОФВ ₁ 30-49%), n	15 (28%)	38 (63%)	$\chi^2=5,42$; df=1; p=0,019

В верификации и лечении ХОБЛ важную роль отводят выявлению степени ее обструкции, вследствие чего мы изучили и проанализировали уровень белка Клото в зависимости от уровня ОФВ₁. По количественному распределению подгруппы пациентов были сопоставимы (табл. 13).

В группе ИМ на фоне ХОБЛ при II и III степени бронхообструкции уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с ХОБЛ с той же степенью бронхообструкции - 0,35 [0,25;0,45] нг/мл против 0,43 [0,38; 0,53] и 0,24 [0,17;0,36] нг/мл против 0,37 [0,34;0,41] нг/мл (табл. 14).

Таблица 14 - Уровень белка Клото в зависимости от степени бронхообструкции

Степень бронхообструкции	Группа пациентов	
	ХОБЛ (n=54)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)
II степень (ОФВ ₁ 50-79%) (n=39/n=22)	0,43 [0,38;0,53]	0,35 [0,25;0,45] p_2^*
III степень (ОФВ ₁ 30-49%) (n=15/n=38)	0,37 [0,34;0,41] p_1^*	0,24 [0,17;0,36] $p_1^*; p_3^*$

*Примечание: p_1 - с подгруппой пациентов со II степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79%) внутри группы; p_2 - между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов со II степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79%); p_3 - между группами пациентов с ХОБЛ и с ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с III степенью бронхообструкции (ОФВ₁ 30-49%). Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,0001$, уровень статистической значимости $p = 0,009$; * - $p < 0,001$.*

При этом, уровень белка Клото у пациентов обеих групп в подгруппах с III степенью бронхообструкции был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппах со II степенью бронхообструкции.

Таким образом, у пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото у пациентов со II и III степенью бронхообструкции ниже в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с моноэтиологией в виде ХОБЛ.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БЕЗ НЕЕ

5.1. Уровень белка Клото у пациентов с жизнеугрожающими осложнениями инфаркта миокарда

Летальность вследствие острой левожелудочковой недостаточности, осложняющей течение ИМ, до сих пор остается очень высокой. Это диктует необходимость поиска новых биомаркеров для повышения выживаемости пациентов с осложненным течением ИМ [11; 67; 74; 85; 86; 87; 95; 100]. Таким образом, представляет интерес изучение содержания белка Клото при осложненном течении ИМ.

В группе пациентов с ИМ (n=50) было 42 человека (84%) с неосложненным ИМ и 8 человек (16%) с осложненным течением ИМ. В группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (n=60) было 47 человек (78%) с неосложненным течением ИМ против 13 человек (22%) с осложненным ИМ (табл. 15).

Таблица 15 - Анализ частоты пациентов с осложненным и неосложненным течением ИМ среди пациентов с ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ

Течение ИМ	Группа пациентов		p
	ИМ (n=50)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
Неосложненное, n	42 (84%)	47 (78%)	χ^2 с п. Йетса=14,85; df=1; p<0,0016 $\chi^2=13,32$; df=1; p<0,001
Осложненное, n	8 (16%)	13 (22%)	

Частота встречаемости пациентов с неосложненным течением ИМ в обеих исследуемых группах была статистически значимо выше, чем с осложненным ИМ (χ^2 с п. Йетса=14,85; df=1; p<0,001 и $\chi^2=13,32$; df=1; p<0,001 соответственно).

Уровень белка Клото в группе пациентов с осложненным ИМ составил 0,48 [0,41; 0,58] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с неосложненным ИМ (p<0,001), где уровень белка Клото составил 0,6 [0,54; 0,67] нг/мл (таблица 16).

Таблица 16 - Уровень белка Клото (нг/мл) у пациентов с осложненным и неосложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ

ИМ (n=50)		ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	
Течение ИМ			
Неосложненное (n=42)	Осложненное (n=8)	Неосложненное (n=47)	Осложненное (n=13)
0,6 [0,54;0,67]	0,48 [0,41;0,58] p ₁ *	0,37 [0,31;0,45] p ₂ *	0,23 [0,17;0,36] p ₁ * p ₃ *

*Примечание: p₁ - с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в соответствующей группе; p₂ - с подгруппой пациентов с неосложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ; p₃ - с подгруппой пациентов с осложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ; Значение критерия Краскела-Уоллиса составило p<0,001, уровень статистической значимости p=0,009; * - p<0,001.*

Самый низкий уровень изучаемого биомаркера среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ был у пациентов с осложненным течением ИМ и составил 0,23 [0,17;0,36] нг/мл против 0,37 [0,31;0,45] нг/мл у пациентов с неосложненным течением ИМ внутри группы. При этом, различия с пациентами с неосложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ были статистически значимы (p<0,001).

При проведении межгруппового сравнения установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с осложненным течением показатель уровня белка Клото был статистически значимо ниже не только по сравнению с пациентами с неосложненным течением ИМ внутри группы, а также статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с осложненным и неосложненным течением ИМ в группе пациентов с моноэтиологией (ИМ) ($p < 0,001$).

В дальнейшем мы исследовали уровень белка Клото у пациентов с наиболее частыми жизнеугрожающими осложнениями ИМ.

Частота встречаемости пациентов с жизнеугрожающими осложнениями (кардиогенный шок, отек легких) в подгруппах с осложненным течением ИМ в обследуемых группах представлена на рисунках 8 и 9.

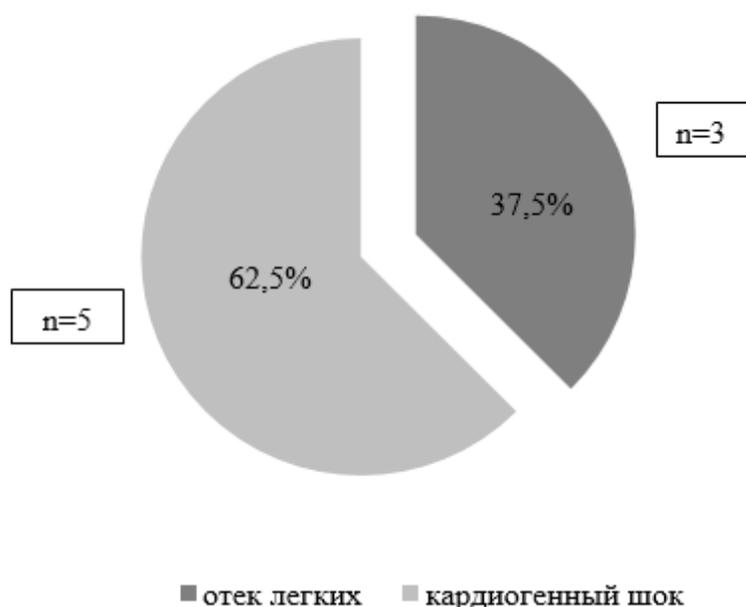


Рисунок 8 - Частота встречаемости пациентов в подгруппе с осложненным течением ИМ с кардиогенным шоком и отеком легких в группе ИМ

При сравнении частоты встречаемости пациентов с осложнениями в группе пациентов с ИМ и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ статистических раз-

личий установлено не было (χ^2 с п. Йетса=0,10; df=1; p=0,754 и χ^2 с п. Йетса=0,25; df=1; p=0,618 соответственно).

В группе пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ среди лиц с кардиогенным шоком уровень белка Клото составил 0,44 [0,41;0,47] нг/мл и 0,24 [0,17;0,27] нг/мл против 0,49 [0,46;0,53] нг/мл и 0,27 [0,24;0,30] нг/мл у пациентов с отеком легких.

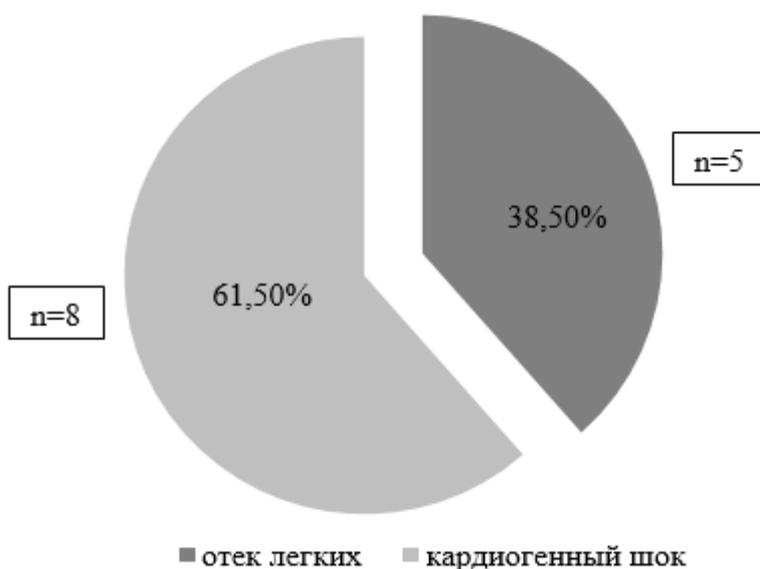


Рисунок 9 - Частота встречаемости пациентов в подгруппе с осложненным течением ИМ с кардиогенным шоком и отеком легких в группе ИМ на фоне ХОБЛ

При этом, в группах пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был сопоставим между подгруппами пациентов с жизнеугрожающими осложнениями (p=0,050, p=0,036).

При проведении межгруппового сравнения нами было выявлено, что уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппах пациентов с отеком легких был сопоставим (p=0,024). В подгруппах пациентов с кардиогенным шоком у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - статистически значимо ниже (p=0,003), чем у пациентов с ИМ.

5.2. Исследование уровней белка Клото в зависимости от локализации инфаркта миокарда и пораженных коронарных артерий

Важную прогностическую роль в вопросе развития осложнений ИМ играет область миокарда, подверженная ишемии, а также наличие и функциональные возможности имеющихся сосудистых коллатералей. В зависимости от преимущественной пораженной системы кровоснабжения сердца выделяют различные локализации ИМ - нижний, боковой, передний, задний и т.д.

Возможны часто встречаемые комбинации этих групп, например, переднебоковой ИМ. Определение локализации ИМ важно в прогностических и терапевтических целях, поэтому мы решили проанализировать уровень белка Клото в зависимости от локализации ИМ.

При этом, уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ передней стенки на фоне ХОБЛ был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ИМ передней стенки в качестве мононозологии - 0,40 [0,35;0,45] нг/мл против 0,50 [0,41;0,60] нг/мл.

Уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ задней стенки на фоне ХОБЛ, был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с мононозологией в виде ИМ задней стенки - 0,35 [0,25;0,41] нг/мл против 0,57 [0,45;0,67] нг/мл.

В группе пациентов с ИМ задней стенки с захватом ПЖ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ИМ задней стенки с захватом ПЖ в качестве мононозологии - 0,29 [0,20;0,38] нг/мл против 0,46 [0,41;0,52] нг/мл.

Уровень белка Клото в группе пациентов с циркулярным ИМ на фоне ХОБЛ составил 0,21 [0,17;0,30] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с мононозологией в виде циркулярного ИМ ($p < 0,001$), где уровень белка Клото составил 0,43 [0,41;0,48] нг/мл. Данные результаты отражены в таблице 17.

Таблица 17 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от локализации ИМ в исследуемых группах

Локализация ИМ	Группа пациентов	
	ИМ (n=50)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)
Задний	0,57 [0,45;0,67]	0,35 [0,25;0,41] p*
Задний с захватом ПЖ	0,46 [0,41;0,52]	0,29 [0,20;0,38] p*
Передний	0,50 [0,41;0,60]	0,40 [0,35;0,45] p*
Циркулярный	0,43 [0,41;0,48]	0,21 [0,17;0,30] p*

*Примечание: p - с пациентами с ИМ с соответствующей локализацией некроза; * - p<0,001.*

Таким образом, при проведении межгрупповых сравнений мы пришли к выводу, что уровень белка Клото статистически значимо наиболее низкий в случаях прогностически неблагоприятных локализаций ИМ (циркулярный, задний с захватом ПЖ), а также при наличии фоновой патологии в виде ХОБЛ.

Далее нами был рассмотрен уровень белка Клото в зависимости от количества пораженных КА, так как данный фактор также важен в прогностических и терапевтических целях при ведении пациентов с ИМ. Результаты данного этапа исследования отражены в таблице 18.

Таблица 18 - Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от распространенности поражения КА

Пораженные КА	Группа пациентов	
	ИМ (n=50)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)
Однососудистое	0,54 [0,48;0,67]	0,39 [0,28;0,45] p_3^*
Двухсосудистое	0,50 [0,45;0,55] p_1^*	0,30 [0,21;0,40] $p_1=0,002$ p_3^*
Трехсосудистое и более	0,45 [0,41;0,51] p_1^* $p_2=0,006$	0,24 [0,17;0,31] p_1^* $p_2=0,002$ p_3^*

Примечание: p_1 - с пациентами с однососудистым поражением в соответствующих группах; p_2 - с пациентами с двухсосудистым поражением в соответствующих группах; p_3 - с пациентами с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА. Значение критерия Краскела-Уоллиса составило $p < 0,001$, уровень статистической значимости $p = 0,006$; * - $p < 0,001$.

Как видно из данных, представленных в таблице, в обеих группах пациентов с 3-мя и более пораженными КА уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с 1-ой и 2-мя пораженными КА.

В свою очередь, у пациентов с 2-мя пораженными КА уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с 1-ой пораженной КА.

При межгрупповом сравнении было установлено, что у пациентов с коморбидной патологией с 1-ой, 2-мя, 3-мя и более пораженными КА значение уровня

белка Клото было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с мононозологией с соответствующим поражением КА.

Таким образом, сочетание двух нозологических форм оказывает негативное влияние на уровень белка Клото в большей степени, чем мононозонология, а именно ИМ. Также уровень белка Клото меньше у пациентов с большим количеством пораженных КА.

Так как основной причиной возникновения ХОБЛ является табакокурение, а также нам известно, что компоненты табачного дыма запускают нарушение липидного спектра крови с дальнейшим формированием атеросклеротической бляшки, далее мы в своей работе исследовали и изучили липидный спектр крови.

Как видно из таблицы 19, уровни общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и значение индекса атерогенности в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ были статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц.

Также уровни общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и значение индекса атерогенности в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ были статистически значимо выше, чем в группах пациентов с мононозологией (ИМ и ХОБЛ).

Однако, уровень ХС-ЛПВП в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ был статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц.

Также уровень ХС-ЛПВП в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с мононозологией в виде ИМ или ХОБЛ.

Таким образом, по результатам нашего исследования статистически значимые более выраженные патологические изменения в значениях показателей липидного профиля мы обнаружили в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Данный факт может быть обусловлен патологическим воздействием на сосудистый эндотелий табакокурения - главного фактора риска развития ХОБЛ, а также системного воспаления и оксидативного стресса.

Таблица 19 - Показатели липидного профиля в исследуемых группах госпитального периода

Показатель	Группа пациентов				
	Контроль (n=30)	ХОБЛ (n=54)	ИМ (n=50)	ИМ на фоне ХОБЛ (n=60)	Критерий Краскела Уоллиса
Общий ХС, ммоль/л	4,43 [3,7;4,9]	5,9 [5,06;6,8] p ₁ *	6,7 [6,0;7,6] p ₁ * p ₂ *	7,8 [7,0;8,2] p ₁ * p ₂ * p ₃ *	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,27 [1,89;2,5]	2,61 [1,97;2,8] p ₁ *	2,85 [2,31;3,1] p ₁ * p ₂ *	3 [2,81;3,3] p ₁ * p ₂ * p ₃ *	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,69 [2,62;2,72]	2,28 [1,82;2,88] p ₁ *	1,48 [1,32;1,9] p ₁ * p ₂ *	1,28 [1,12;1,4] p ₁ * p ₂ * p ₃ *	<0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,58 [0,48;0,78]	0,88 [0,62;1,02] p ₁ *	1,59 [1,1;1,99] p ₁ * p ₂ *	1,98 [1,28;2,3] p ₁ * p ₂ * p ₃ *	<0,001
Индекс ате- рогенности	2,48 [1,9;2,8]	3,79 [2,2;4,7] p ₁ *	4,78 [3,5;5,8] p ₁ * p ₂ *	5,21 [3,9;6,5] p ₁ * p ₂ * p ₃ *	<0,001

Примечание: p₁ - с соматически здоровыми с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующих группах; p₂ - с пациентами с ХОБЛ с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующих группах; p₃ - с пациентами с ИМ с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующих группах. Уровень статистической значимости 0,009; * - p<0,001.

На следующем этапе мы провели корреляционный анализ между показателями липидного профиля и белка Клото в группе пациентов с ХОБЛ (рисунок 10).

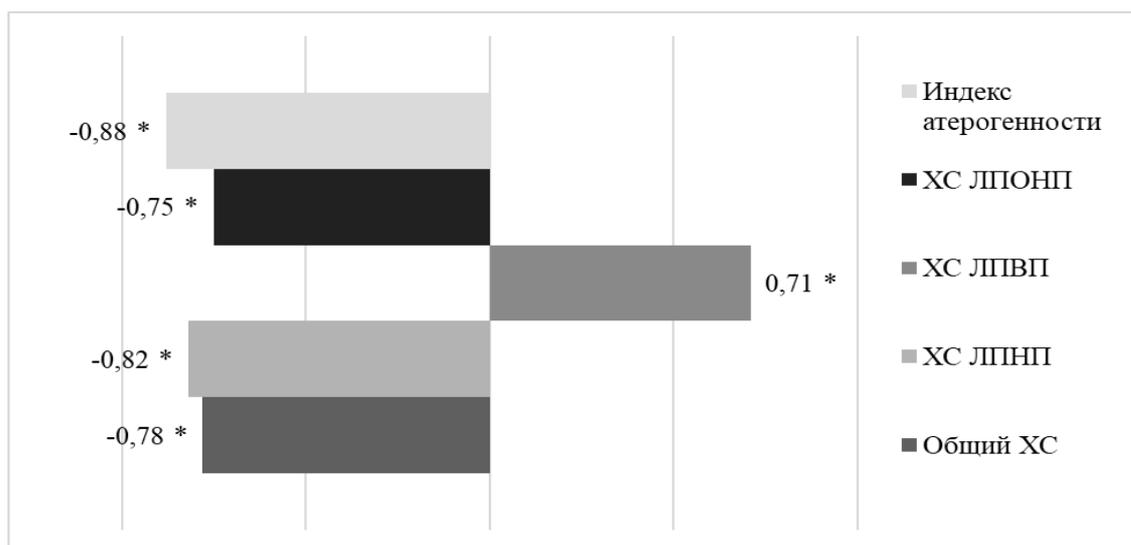


Рисунок 10 - Корреляционные связи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у пациентов с ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

При этом, были выявлены статистически значимые корреляции разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у пациентов с ИМ.

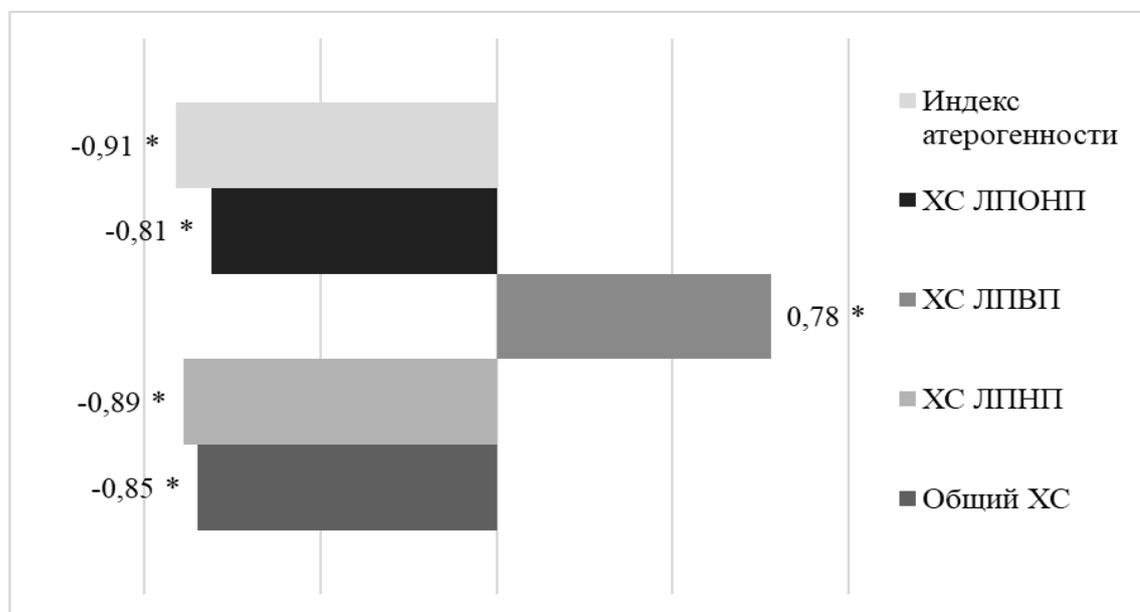


Рисунок 11 - Корреляционные связи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у пациентов с ИМ. Примечание: * $p < 0,001$

Как видно из рисунка 11, в группе пациентов с ИМ также были выявлены статистически значимые корреляции разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля.

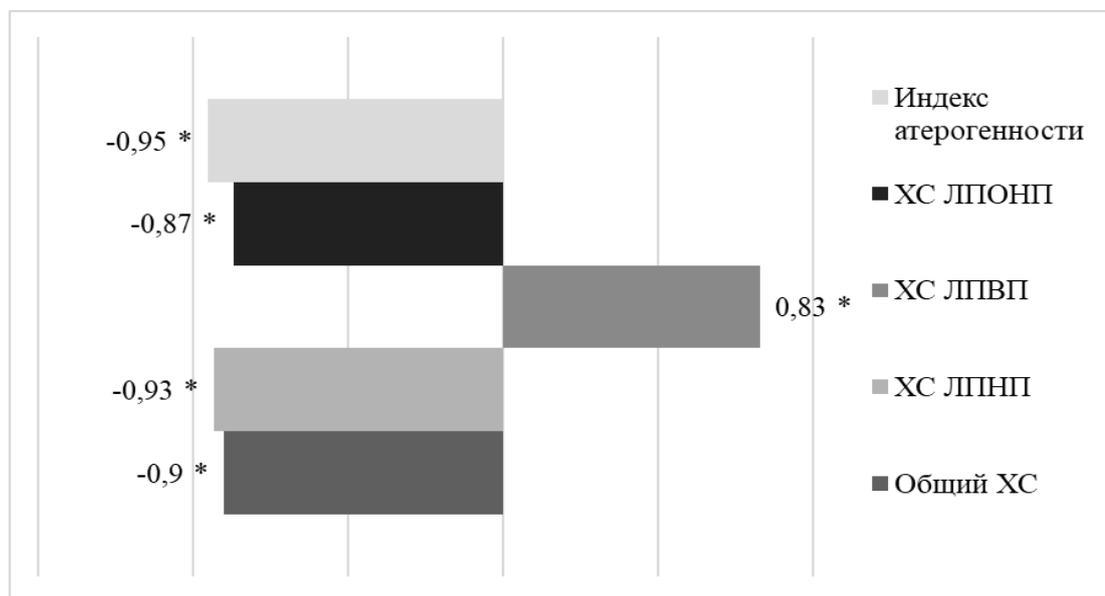


Рисунок 12 - Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Примечание: * $p < 0,001$

На рисунке 12 отражены результаты корреляционного анализа в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, где также были выявлены статистически значимые корреляции разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля.

Сила выявленных взаимосвязей между показателями липидного профиля и уровнем белка Клото была больше в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с монозаболеванием в виде ИМ и ХОБЛ, что, в свою очередь, может свидетельствовать о наличии возможности рассматривать уровень белка Клото в качестве предиктора атеросклероза.

ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА (КАРДИОГЕННЫЙ ШОК, ОТЕК ЛЕГКИХ) У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

На последнем этапе исследования нами была разработана прогностическая математическая модель развития осложненного течения ИМ (отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с ХОБЛ (n=60) методом бинарной логистической регрессии.

Целью создания данной математической модели явилось улучшение прогнозирования течения ИМ у больных с ХОБЛ.

В качестве исхода в математической модели рассматривались два варианта развития событий:

- 1 - осложненное течение ИМ;
- 0 - неосложненное течение ИМ.

Порог отсечения был принят равным 0,5. При значении вероятности $<0,5$ предполагалось, что событие не наступит, при значении $\geq 0,5$ предполагалось, что событие наступит.

При этом, прогнозирование развития осложнений достигалось тем, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в сыворотке крови методом ИФА определяли уровень белка Клото, по результатам спирографии оценивали выраженность бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79% - II степень, ОФВ₁ 30-49% - III степень), определяли подгруппу ХОБЛ и рассчитывали вероятность развития осложнений (отек легких, кардиогенный шок) по формуле:

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

где: p - вероятность наступления исхода в долях единицы;

e - число Эйлера, равное 2,71828;

z - показатель степени в логистической функции, определяемый по формуле:

$$z = 1,052 - 22,119 \times \text{БКлото} + 1,648 \times \text{БО} + 4,196 \times \text{Подгруппа}$$

-22,119 - коэффициент первой переменной,

БКлото - уровень белка Клото, нг/мл,

1,648 - коэффициент второй переменной,

БО - выраженность бронхообструкции (0 - II степень, 1 - III степень)

4,196 - коэффициент третьей переменной,

подгруппа - подгруппа ХОБЛ, установленная на основе анамнестических данных о выраженности клинических симптомов и частоте обострений заболевания.

Поскольку при проведении статанализа было установлено, что лишь подгруппа D оказывала значимое влияние на развитие осложнений, данная характеристика (подгруппы) была дихотомизирована. Подгруппа D кодировалась как 1, иные подгруппы (А, В, С) кодировались как 0.

1,052- константа.

Полученные результаты Omnibus Test указывают на статистическую значимость разработанной математической модели $\chi^2=36,930$, $df=3$; $p<0,001$. ДЧ разработанной математической модели составила 97,9%. ДС - 84,6%, ДЭ - 95,0%. ПЦПР- 91,7%, ПЦОР - 95,8%. Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда (табл. 20).

Таблица 20 - Переменные в математической модели

Step 1	β -коэффициент регрессии	Значение статистического критерия Wald	p
Белок Клото	-22,119	4,935	0,026
Выраженность бронхообструкции	1,648	2,284	0,013
Подгруппа	4,196	8,676	0,003
Constant	1,052	0,170	0,046

На рисунке 13 приведены результаты сопоставления наблюдения за 60 пациентами с ИМ на фоне ХОБЛ и результатов, спрогнозированных при помощи разработанной математической модели.

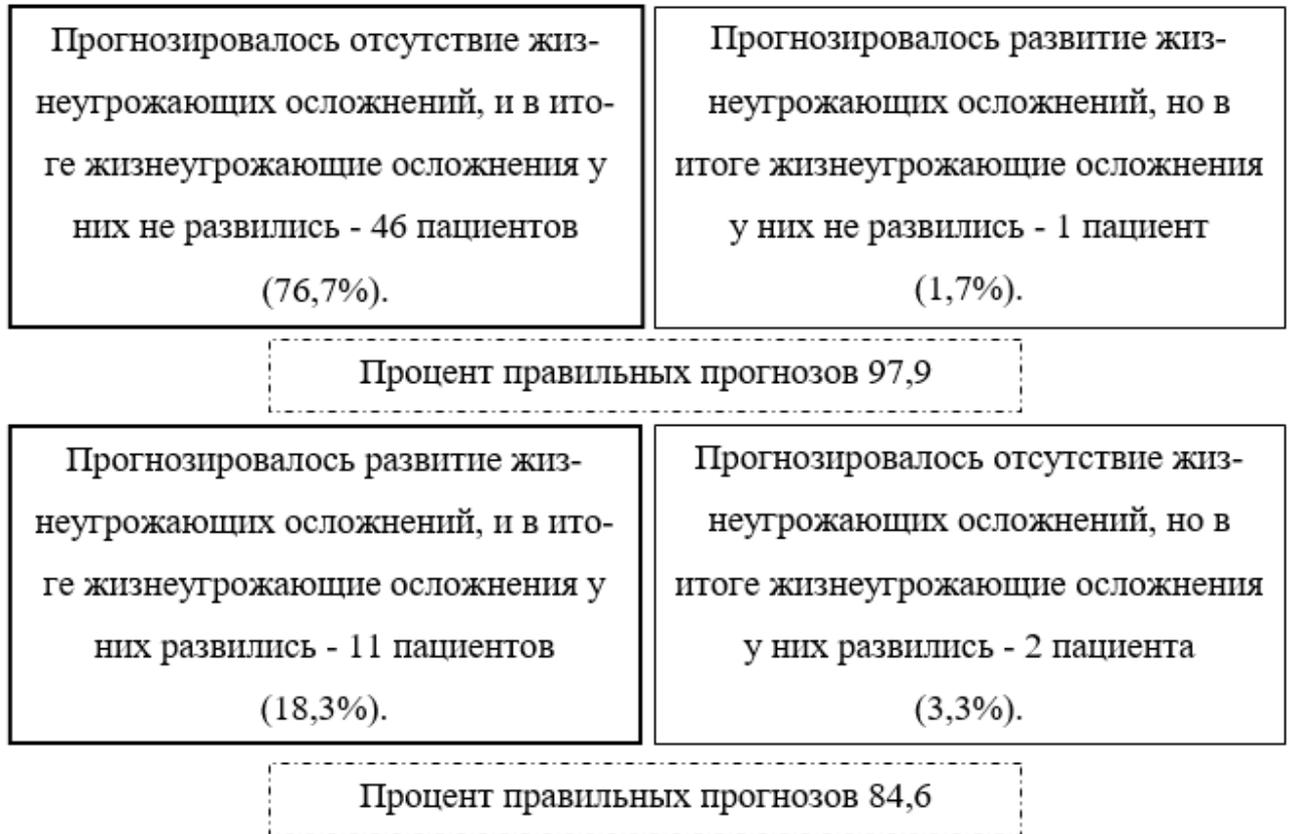


Рисунок 13 - Схематическое изображение результатов сопоставления наблюдения и спрогнозированных результатов

То есть, из 60 человек, у которых не наблюдалось развитие жизнеугрожающих осложнений, суммарный процентный показатель составил 95,0.

R квадрат Нэйджелкерка составил 70,9%.

Значение площадь под ROC-кривой составило $0,836 \pm 0,08$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,679-0,992. Данные значения указывают на очень хорошее качество разработанной математической модели (рис. 14).

Пороговый уровень белка Клото «точка разделения» (cut off), значимый для прогноза развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) острого периода

ИМ на фоне ХОБЛ, составил 0,34 нг/мл. Значение площади под ROC-кривой составило $0,942 \pm 0,042$ с 95% ДИ 0,859 - 0,984 ($p < 0,001$).

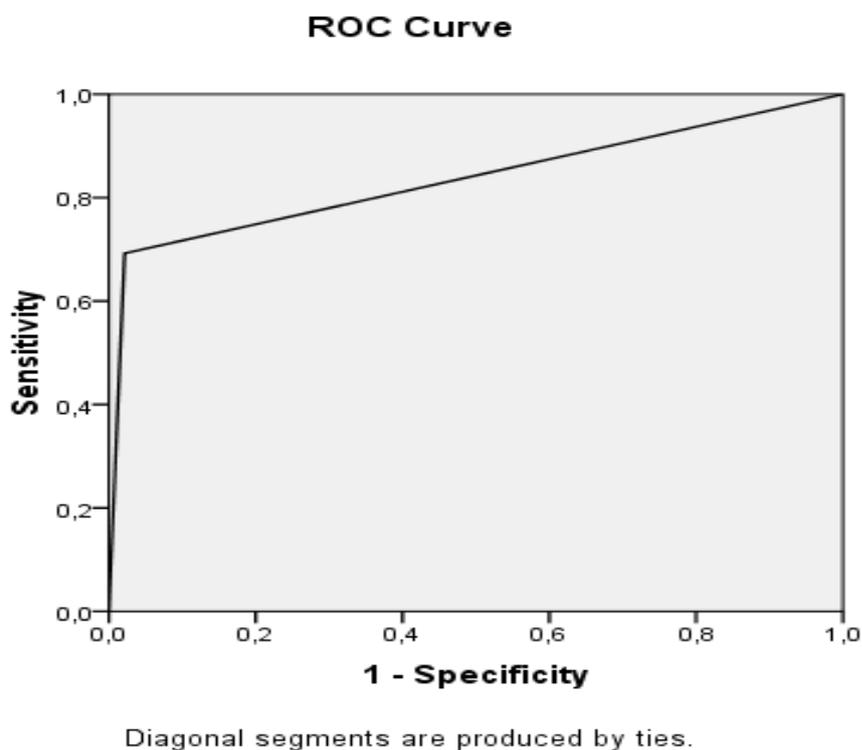


Рисунок 14 - Площадь под ROC-кривой

При уровне белка Клото ниже данного значения прогнозируется развитие осложненного течения острого периода ИМ (кардиогенный шок, отек легких). Чувствительность и специфичность метода составили 92,3% и 70,2%, соответственно.

Таким образом, при проведении регрессионного анализа было определено значение уровня белка Клото для определения вероятности развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Клинические примеры

№1 – Пациент В., 54 года, с 13.08.2018 по 26.08.2018 гг. находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» с диагнозом: ИБС: Q-образующий ИМ боковой стенки ЛЖ от 12.08.2018 г.

По данным медицинской карты 13.08.2018 г. был проведен системный тромболитический и операционный: Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) передней нисходящей артерии (ПНА) с имплантацией стента Endeavor Sprint 4,0 x 18 мм от 13.08.2018 г. АГ 3 ст., 3 степень, риск 4. Острая сердечная недостаточность (ОСН) по Killip I, ХСН I, ФК II.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженные за грудиной боли давящего характера с иррадиацией в левую руку, сердцебиение, чувство страха смерти.

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

Из анамнеза: АГ - в течение последних трех лет получает амбулаторное лечение (ингибиторы АПФ). Стенокардитический анамнез отсутствует. Ухудшение самочувствия связывает с выраженной физической нагрузкой (работал на даче).

Пациент состоит на диспансерном учете по поводу ХОБЛ 10 лет. Клинические симптомы (кашель, одышка) выражены. Частота госпитализаций - 2-3 раза в год. Индекс курения - 32 пачка/лет. Последняя спирометрия - 1 месяц назад в амбулаторных условиях.

По результатам осмотра: состояние тяжелое, сознание ясное. Положение активное, возбужден. Телосложение: нормостеник. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-

двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка цилиндрической формы. Голосовое дрожание несколько ослаблено во всех отделах. Перкуторно - коробочный звук над всей поверхностью легких. В легких ослабленное дыхание, хрипов нет, ЧДД 20 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 105 в мин., АД 145/105 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не увеличена, размеры по Курлову - 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 155 г/л, Цветовой показатель (ЦП) 1,0, лейкоциты $10,0 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1, палочкоядерные - 0, сегментоядерные - 58, лимфоциты - 34, моноциты - 7, тромбоциты - $300 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, холестерин 6,7 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,7 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л.

Тропонин - 12 нг/мл, КФК-МВ - 357 Ед/л.

ЭКГ: ритм синусовый, нарушен единичной монотопной правопредсердной экстрасистолией. ЧСС 100 уд. в мин. Острая стадия крупноочагового ИМ боковой стенки ЛЖ.

*Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 30-35-30 в п/зр., эпителиальные клетки 3-3-1 в п/зр. Мокрота на флору - *Citrobacter* 10^7 .*

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): В легких - без видимых очаговых и инфильтративных теней. Корни структурны, уплотнены. Синусы свободны, диафрагма ровная. Сердце умеренно расширено в поперечнике за счет ЛЖ, аорта уплотнена.

Результаты спирометрии (из данных амбулаторной карты): ОФВ₁ 47%, ФЖЕЛ 54%, индекс Тиффно 56%, МОС₂₅ - 40%, МОС₅₀ - 32%, МОС₇₅ - 29%.

SaO₂ 88%, тест с 6-минутной ходьбой 310 м.

Результаты теста mMRC - 4 балла.

Данные ЭХО-КГ: Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 14,0 мм. Характер движения правильный, гипертрофия ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) - 50 мм, конечно-систолический размер (КСР) - 37 мм, конечно-диастолический объем (КДО) - 125 мл, конечно-систолический объем (КСО) - 53 мл, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) - 13 мм, лоцируются участки гипо- и акинеза на боковой стенке. Ударный объем (УО) - 80 мл, фракция выброса (ФВ) - 44%. Левое предсердие (ЛП): длина левого предсердия (ЛПдл) - 53 мм, ширина левого предсердия (ЛПшир) - 34 мм. ПЖ 30 мм. Правое предсердие (ПП): длина правого предсердия (ППдл) 40 мм, ширина правого предсердия (ППшир) - 33 мм. Аорта (АО) 2,7 см, стенки АО 29 мм. Аортальный клапан (АК): расхождение створок 21 мм, характер движения не ограничен. Стенки АО уплотнены, створки АК кальцинированы. Митральный клапан: особенности движения «М»-формы, разнонаправленное расхождение створок 31 мм. Легочная артерия - 25 мм. Легочный клапан - регургитация легкая. Градиент давления: пиковый на АК 5 мм.рт.ст. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) - 28 мм.рт.ст. Трикуспидальный клапан - регургитация легкая. Эхонеготивное пространство перикарда не расширено. Дополнительные включения не выявлены. Коллабирование нижней полой вены на входе в пределах нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Сократительная способность ЛЖ снижена. Кальциноз АК. Регургитация на трикуспидальном и пульмональном клапанах незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки ЛЖ. Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП). Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

Уровень белка Клото - 0,18 нг/мл.

У больного имеет место III степень бронхообструкции (47%), следовательно, данному признаку присвоен код 1. Выраженность клинических симптомов (mMRC 4) в сочетании с частыми обострениями более 2 в год позволили отнести

данного больного в подгруппе D (выраженные симптомы + частые обострения), что кодируется как 1.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = 1,052 - 22,119 \times 0,18 + 1,648 \times 1 + 4,196 \times 1 = 2,92$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{-2,92}} = 0,95$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития осложнений острого периода ИМ (кардиогенный шок, отек легких) составила 0,95.

Действительно, через 20 часов пребывания в стационаре у больного развилась острая левожелудочковая недостаточность (кардиогенный шок), которая была успешно купирована. Прогноз был верным.

№2 - Пациент О., 50 лет, получал лечение в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» с 17.10.2018 по 30.10.2018 гг. с диагнозом: острый Q-образующий ИМ задней области от 16.10.2018 г. Был выполнен системный тромболитис от 17.10.2018 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Sinus 30x18 мм от 17.10.2018 г. АГ 3 ст., риск 4. ОСН по Killip I. ХСН I. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Соп: ХОБЛ III степень бронхообструкции, с выраженными симптомами, редкими обострениями, эмфизематозный фенотип, вне обострения. ДН I ст. При поступлении пациент предъявлял жалобы на тяжесть за грудиной с иррадиацией в левую руку, слабость.

Из анамнеза: в течение 12 лет наблюдается амбулаторно по поводу стабильной стенокардии напряжения, ФК II. Ухудшение самочувствия в течение суток - ангинозный приступ не купируется.

В течение 11 лет состоит на диспансерном учете по поводу ХОБЛ. Основной клинический симптом - одышка. Частота госпитализаций - 1 раз в 1-2 года.

Последняя спирография - 1,5 месяца назад в амбулаторных условиях. Индекс курения 37 пачка/лет.

При осмотре: Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение: гиперстеник. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат не изменен, тонус и сила мышц не нарушены. Грудная клетка бочкообразной формы, ребра расположены горизонтально, межреберные промежутки расширены. Голосовое дрожание ослаблено во всех отделах. Перкуторно - коробочный звук над всей поверхностью легких. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, хрипов нет, ЧДД 20 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90 в мин., АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, размеры по Курлову - 9×8×7. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный, отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 155 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты $11 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1, палочкоядерные - 5, сегментоядерные - 64, лимфоциты - 20, моноциты - 10, тромбоциты - $300 \times 10^9/л$, СОЭ 11 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, ХС ЛПНП 4,1 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 2,5 ммоль/л.

Тропонин - 10 нг/мл, КФК-МВ - 298 Ед/л.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 88 уд. в мин., острый Q-образующий ИМ переднебоковой области ЛЖ.

*Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 2-10-10 в п/зр., эпителиальные клетки 2-3-1 в п/зр. Мокрота на флору - *Haemophilus influenzae* 10^6 .*

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пнев-

москлероза. Видимые очаговые и инфильтративные тени отсутствуют. Корни уплотнены. Синусы свободны, отмечается низкое стояние купола диафрагмы. Сердце умеренно расширено в поперечнике за счет ЛЖ, аорта уплотнена.

Результаты спирографии (из данных амбулаторной карты): ОФВ1 49%, ФЖЕЛ 64%, индекс Тиффно 60%, МОС25 - 43%, МОС50 - 41%, МОС - 75 35%.

Результаты теста mMRC - 3 балла.

Данные ЭХО-КГ: ТМЖП 10,0 мм. Характер движения правильный. ЛЖ: КДР - 48 мм, КСР - 39 мм, КДО - 153 мл, КСО - 50 мл, ТЗСЛЖ - 11 мм, лоцируются участки гипо- и акинеза на боковой стенке. УО - 62 мл, ФВ - 48%. ЛП: ЛПдл 45 мм, ЛПшир 37 мм. ПЖ 32 мм. ПП: ППдл 45 мм, ППшир 36 мм. Корень АО 32 мм, стенки АО 29 мм. АК: расхождение створок 19 мм, характер движения не ограничен. Стенки АО уплотнены, створки АК кальцинированы. Митральный клапан: особенности движения «М»-формы, разнонаправленное расхождение створок 28 мм. Легочная артерия - 27 мм. Легочный клапан - регургитация легкая. Эхонегативное пространство перикарда не расширено. Дополнительные включения не выявлены. Коллабирование нижней полой вены на входе в пределах нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Кальциноз АК. Регургитация на пульмональном клапане, незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки ЛЖ. Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

Уровень белка Клото - 0,3 нг/мл.

У больного имела место III степень бронхообструкции (49%), следовательно, данному признаку присвоен код 1. Выраженность клинических симптомов (mMRC 3) в сочетании с редкими обострениями (менее 1 в год) позволили отнести данного больного в подгруппе В (выраженные симптомы + редкие обострения). Поскольку данная подгруппа не является подгруппой D, то она кодируется 0.

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = 1,052 - 22,119 \times 0,3 + 1,648 \times 1 + 4,196 \times 0 = -3,94$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{3,94}} = 0,019$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития осложнений острого периода ИМ (кардиогенный шок, отек легких) составила 0,019 или 1,9%.

Острый период ИМ у данного больного протекал без осложнений. Прогноз оказался верным.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ввиду наличия широкого ряда общих взаимоотношающихся звеньев патогенеза и факторов риска, наиболее часто регистрируемой коморбидной патологией у пациентов с ИБС, в частности, с ИМ является ХОБЛ. Высокая распространенность данной коморбидной патологии также обусловлена множественными внелегочными проявлениями и системным воспалением, сопровождающими ХОБЛ, которые, в свою очередь, могут служить плацдармом для осложненного течения ИМ [18; 63; 81; 142].

Известно, что наличие коморбидной патологии находит отражение в изменении уровня целого ряда биомаркеров, изучение которых играет важную клинико-диагностическую и прогностическую роль [56; 78; 84; 109; 119; 183]. Одним из таких биомаркеров является белок Клото, который обладает мощной биологической активностью. Изменение уровня белка Клото отражает собой выраженность воспаления, оксидативного стресса, изменения состояния сосудистого эндотелия, апоптоза, а, как известно, именно эти процессы являются основой патогенеза как ХОБЛ, так и ИМ [125; 136; 158; 177].

В доступной нам литературе не представлено исследований по изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Все это делает возможность прогнозирования течения ИМ на фоне ХОБЛ актуальной проблемой современного здравоохранения.

Целью нашего исследования стала оптимизация диагностики и прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ. В рамках исследования были поставлены 4 задачи.

Для достижения цели и задач исследования нами было обследовано 194 человека. Обследуемые были разделены на четыре группы: первая группа - 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ (основная группа), вторая группа - 50 пациентов с ИМ (группа сравнения), третья группа - 54 пациента с ХОБЛ (группа сравнения), четвертая группа - 30 соматически здоровых лиц (группа контроля).

Группы пациентов формировались на основании критериев включения и исключения из исследования.

Среднее значение возраста пациентов с ИМ составило 54 [46;59] лет. Среднее значение возраста пациентов с ХОБЛ составило 55 [49;59] лет, у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 57 [51;59] лет. Длительность ХОБЛ среди пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ составила 18,5 [3;25] лет, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 25 [8;28] лет. Индекс курения у пациентов с ИМ составил 8,1 [6,4;9,8], с ХОБЛ - 31,3 [15,5;38,2] пачки/лет, среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ - 34,7 [19,9;41,1] пачки/лет. Анамнез курения имелся у 100% пациентов. Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами и были некурящие.

Далее, исходя из поставленных задач, мы оценили изменения уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ, ИМ и кардиально-респираторной коморбидностью в сравнительном аспекте.

Мы получили данные о том, что уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ составил 0,3 [0,17;0,45] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе соматически здоровых лиц, где уровень белка Клото составил 0,86 [0,4;0,98] нг/мл, а также, чем в группе пациентов с ХОБЛ, где уровень белка Клото составил 0,42 [0,34;0,53] нг/мл, и в группе пациентов с ИМ, где уровень белка Клото составил 0,53 [0,41;0,67] нг/мл.

То есть, при коморбидном сочетании ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото в сыворотке крови был ниже в сравнении с мононозологией (ИМ, ХОБЛ). Предположительно, это связано с синдромом взаимоотношения у пациентов с ИМ при наличии ХОБЛ.

Полученные сведения о взаимоотношающем действии ИМ и ХОБЛ мы сравнили с результатами других ученых. Данные о механизмах воздействия белка Клото и его влиянии на кардиально-респираторную коморбидность в доступной нам литературе отсутствуют, однако, ряд зарубежных ученых подтверждают

выраженное патогенетическое влияние двух патологий на их течение и отмечают влияние белка Клото на механизмы окислительного стресса.

В 2015 г. Wenjia Chen и соавторы дали достоверную количественную оценку степени связей между конкретными ССЗ, их основными факторами риска и негативным влиянием на течение ХОБЛ [135].

Схожие результаты о взаимоотношающем влиянии кардиально-респираторной коморбидности также получили Kieran J. Rothnie и соавторы (2016), доказавшие связь между негативными исходами ИМ как в стационаре, так и в долгосрочной перспективе у пациентов, страдающих и не страдающих ХОБЛ, соответственно [193; 194].

В 2019 г. Zhaozhong Zhu и соавторы в результате крупномасштабного исследования расширили научные сведения о существенной связи между ХОБЛ и ССЗ, обнаружив общий генетический фон данных заболеваний, влияющий на их течение [217].

Laurien Goedemans и соавторы (2020), в свою очередь, изучали патофизиологические факторы, участвующие во взаимодействии между ХОБЛ и ИМ, негативное влияние ХОБЛ на исходы ИМ, а также предложили новые методы стратификации риска после перенесенного ИМ у пациентов с ХОБЛ при помощи использования инновационных методов визуализации [149].

На следующем этапе работы мы поставили перед собой задачу проанализировать изменение уровня белка Клото у больных ХОБЛ в зависимости от длительности и степени ХОБЛ с различными фенотипами, а также в зависимости от анамнеза курения.

Все пациенты с ХОБЛ были разбиты на две подгруппы в зависимости от стажа заболевания: 1- 9 лет и 10 лет и более.

Результаты исследования показали, что наиболее низкое значение уровня белка Клото отмечалось в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с длительностью заболевания 10 лет и более (0,25 [0,17;0,33] нг/мл), что было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с длительностью за-

болевания 1-9 лет (0,35 [0,31;0,45] нг/мл), также, чем в группе пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ с длительностью заболевания 10 лет и более (0,38 [0,34;0,42] нг/мл) и 1-9 лет (0,48 [0,42;0,53] нг/мл).

Таким образом, у пациентов с большей длительностью ХОБЛ отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня белка Клото. При этом, в группе пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ.

Далее мы проанализировали уровень белка Клото у пациентов с тремя фенотипами ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). По частоте встречаемости фенотипов ХОБЛ обследуемые группы пациентов были сопоставимы.

При этом, мы обнаружили, что уровень белка Клото в группе пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ составил 0,36 [0,34;0,38] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, где уровень белка Клото составил 0,49 [0,43;0,53] нг/мл. Однако, в группе пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ уровень белка Клото составил 0,4 [0,35;0,43] нг/мл, что не имело статистически значимых различий с результатами пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ были получены следующие результаты исследования уровня белка Клото: эмфизематозный фенотип ХОБЛ - 0,39 [0,30; 0,45] нг/мл, бронхитический фенотип - 0,25 [0,17;0,3] нг/мл, смешанный фенотип ХОБЛ - 0,3 [0,24;0,36] нг/мл.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие статистически значимых отрицательных связей средней силы между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ. По всей видимости, наиболее выраженная связь между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ была выявлена среди пациентов с бронхитическим фенотипом, являющимся прогностически наиболее неблагоприятным. Также мы сделали заключение, что в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ

сила выявленных связей между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ больше, чем у пациентов с соответствующими фенотипами в группе пациентов с монозологией в виде ХОБЛ.

Учитывая то, что основной причиной развития ХОБЛ является табакокурение, на следующем этапе работы нами был проанализирован уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа курения. Для реализации поставленной задачи пациенты были поделены на подгруппы: стаж курения 10-20 лет, 20-30 лет, 30 и более лет. Количество пациентов в подгруппах было сопоставимо.

По результатам исследования среди пациентов с ХОБЛ было выявлено следующее: в группе пациентов со стажем курения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$) как по сравнению с пациентами со стажем курения 20-30 лет, так и по сравнению с пациентами со стажем курения 10-20 лет.

У пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения было выявлено, что уровень белка Клото в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 30 лет и более был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппе пациентов со стажем курения 10-20 лет и статистически значимо ниже, чем в подгруппе пациентов со стажем курения 20-30 лет.

Таким образом, более низкий уровень белка Клото был у пациентов с большим стажем табакокурения.

Далее для реализации оценки течения и прогрессирования ХОБЛ в зависимости от уровня белка Клото было произведено разделение пациентов на подгруппы в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. [197]. В зависимости от степени тяжести симптомов, выраженности одышки и риска обострений мы выделили 4 подгруппы пациентов: А - с невыраженными симптомами и редкими обострениями, В - с выраженными симптомами и редкими обострениями, С - с невыраженными симптомами и частыми обострениями и D - с выраженными симптомами и частыми обострениями. Количественное распределение пациентов в подгруппах было сопоставимо.

Проанализировав полученные результаты, было выявлено, что в подгруппе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ фенотипа А уровень белка Клото составил 0,37 [0,31;0,45] нг/мл против 0,48 [0,40;0,53] нг/мл у пациентов с ХОБЛ фенотипа А, различия были статистически незначимы ($p=0,003$).

Однако, при исследовании подгруппы пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ фенотипа В выявлен уровень белка Клото - 0,28 [0,23;0,37] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа В, где уровень белка Клото составил 0,4 [0,37;0,47] нг/мл.

Уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ фенотипа С составил 0,31 [0,27;0,41] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе пациентов с ХОБЛ фенотипа С, где уровень белка Клото составил 0,45 [0,4;0,5] нг/мл.

И в подгруппе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ фенотипа D уровень белка Клото составил 0,21 [0,17;0,27] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе пациентов с мононозологией в виде ХОБЛ фенотипа D, где уровень белка Клото составил 0,38 [0,34;0,43] нг/мл.

Таким образом, полученные результаты доказывают, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, самое низкое значение уровня белка Клото наблюдалось у пациентов, принадлежащих подгруппе D.

Далее были проанализированы данные корреляционного анализа между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ - количеством баллов в САТ-тесте, выраженностью одышки по шкале mMRC, числом обострений в год. По результатам анализа выявлено, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, были выявлены отрицательные, статистически значимые корреляции разной силы.

Также, стоит отметить, что обнаружена большая сила связей между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ, а также большая сила

связей между уровнем белка Клото и числом обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации пациента.

То есть, вероятнее всего, коморбидное состояние пациента и тяжелое течение ХОБЛ в виде большого количества обострений/госпитализаций в год характеризуется статистически значимым снижением уровня белка Клото по сравнению с пациентами с мононозологией и с пациентами с меньшим количеством обострений.

Далее был оценен уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции. По количественному распределению подгруппы пациентов были сопоставимы в зависимости от выраженности бронхообструкции.

В группе ИМ на фоне ХОБЛ при II и III степени бронхообструкции уровень белка Клото был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с ХОБЛ с той же степенью бронхообструкции - 0,35 [0,25;0,45] нг/мл против 0,43 [0,38; 0,53] и 0,24 [0,17;0,36] нг/мл против 0,37 [0,34;0,41] нг/мл. По результатам межгруппового сравнения было выявлено, что уровень белка Клото у пациентов обеих групп в подгруппах с III степенью бронхообструкции был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в подгруппах со II степенью бронхообструкции.

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ наблюдаются статистически значимые более низкие значения уровня белка Клото при различной степени бронхообструкции в сравнении с аналогичными показателями при мононозологией в виде ХОБЛ.

Мы сравнили полученные нами результаты с научными данными других ученых. В современной литературе представлено большое количество исследований, подтверждающих роль белка Клото в патогенезе ХОБЛ и связь курения с концентрацией белка Клото в сыворотке крови [125; 158; 177; 205]. С другой стороны, имеется большое число дискуссионных и открытых вопросов.

К схожим с нашими выводами пришли Blake D. J. с соавторами в 2015 г., сделавшие заключение о том, что клеточное старение и снижение концентрации

белка Клото, ключевого регулятора окислительного стресса и клеточного старения, может привести к уменьшению пролиферации эпителиальных клеток, разрушению альвеолярных структур и эмфиземе легких. По сравнению с контрольными клетками искусственная сверхэкспрессия белка Клото приводила к снижению гибели клеток, индуцированных сигаретным дымом, то есть ученые достоверно доказали, что повышение уровня белка Клото в легочных эпителиальных клетках может быть многообещающей стратегией снижения риска развития ХОБЛ [125; 126].

В свою очередь, Gao W. и соавторы (2015) количественно оценили экспрессию белка Клото в легких пациентов с ХОБЛ и исследовали механизмы, контролирующие экспрессию белка Клото в дыхательных путях. Ученые выяснили, что экспрессия белка Клото снижалась в легких у курильщиков и у пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой, что было связано с повышенным окислительным стрессом, воспалением и апоптозом. Эти данные и позволили по-новому взглянуть на механизмы, связанные с ускоренным старением легких при развитии ХОБЛ [146].

В 2016 году зарубежные ученые в лице Patel M. S. и соавторов путем регрессионного анализа доказали, что у мышей, подвергшихся воздействию табачного дыма, уровень белка Клото был ниже, чем у мышей, подвергшихся имитационному воздействию, что позволило сделать вывод о том, что текущий статус курения у пациентов это независимая переменная, связанная со снижением концентрации уровня белка Клото [179].

Buendia-Roldan I. и соавторы в 2019 году изучали концентрацию белка Клото в крови при хронических дегенеративных заболеваниях легких. Было доказано, что более низкие уровни белка Клото коррелировали с более низкими значениями $ОФВ_1$, что позволило сделать вывод о том, что изменение концентрации белка Клото может быть прогностическим биомаркером ускоренного снижения функции легких [120; 127].

Помимо этого, Garth J. и соавторы (2020), изучая влияние белка Клото на эпителий бронхов в виде изменений параметров мукоцилиарного клиренса, пришли к выводу, что дефицит белка Клото приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и снижению тканевой перфузии, что лишь подтверждает утверждение: белок Клото может быть потенциально важной мишенью для разработки терапевтических стратегий при воспалительных заболеваниях дыхательных путей [147].

Актуальным среди отечественных и зарубежных ученых остается вопрос поиска новых методов, способных повысить выживаемость пациентов с осложненным ИМ, что обуславливает изучение корреляционных связей между осложненным течением ИМ и уровнем белка Клото, что и стало следующим этапом нашего исследования.

В нашем исследовании наблюдалось следующее распределение среди пациентов в зависимости от течения ИМ: с ИМ было 42 человека (84%) с неосложненным ИМ и 8 человек (16%) с осложненным течением ИМ, в то время как в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ было 47 человек (78%) с неосложненным течением ИМ и 13 человек (2%) с осложненным ИМ.

При этом, уровень белка Клото в группе пациентов с осложненным ИМ составил 0,48 [0,41; 0,53] нг/мл, в группе пациентов с неосложненным ИМ - 0,6 [0,54; 0,67] нг/мл, в группе пациентов с неосложненным ИМ на фоне ХОБЛ - 0,37 [0,31; 0,45] нг/мл, в группе пациентов с осложненным ИМ на фоне ХОБЛ - 0,23 [0,17; 0,36] нг/мл.

Таким образом, путем сравнительного анализа сделан вывод, что у пациентов с осложненным ИМ на фоне ХОБЛ наблюдаются статистически значимые более низкие значения уровня белка Клото в сравнении с осложненными или неосложненными формами ИМ и неосложненными формами ИМ на фоне ХОБЛ.

Далее мы исследовали уровень белка Клото у пациентов с наиболее частыми жизнеугрожающими осложнениями ИМ. Среди пациентов с осложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ у 37,5% (n=3) был диагностирован отек лег-

ких, у 62,5% (n=5) кардиогенный шок. Среди пациентов с осложненным течением ИМ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у 38,5% (n=5) был диагностирован отек легких, у 61,5% (n=8) - кардиогенный шок. Частота встречаемости пациентов с осложненным течением ИМ в обеих группах была сопоставима. При этом, при проведении межгруппового сравнения мы получили следующие результаты: уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в подгруппе пациентов с отеком легких был сопоставим ($p=0,024$), а в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ статистически значимо ниже ($p=0,003$), чем у пациентов с ИМ.

Определение локализации ИМ важно в прогностических и терапевтических целях, поэтому далее в своей работе мы решили проанализировать уровень белка Клото в зависимости от зоны некроза миокарда.

Мы выяснили, что уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ передней стенки на фоне ХОБЛ составил 0,40 [0,35; 0,45] нг/мл, в группе пациентов с ИМ передней стенки в качестве мононозологии - 0,50 [0,41; 0,60] нг/мл, в группе пациентов с ИМ задней стенки на фоне ХОБЛ - 0,35 [0,25; 0,41] нг/мл, в группе пациентов с мононозологией в виде ИМ задней стенки - 0,57 [0,45; 0,67] нг/мл, в группе пациентов с ИМ задней стенки с захватом ПЖ на фоне ХОБЛ - 0,29 [0,20; 0,38] нг/мл, в группе пациентов с ИМ задней стенки с захватом ПЖ в качестве мононозологии - 0,46 [0,41; 0,52] нг/мл, в группе пациентов с циркулярным ИМ на фоне ХОБЛ - 0,21 [0,17; 0,30] нг/мл, в группе пациентов с мононозологией в виде циркулярного ИМ - 0,43 [0,41; 0,48] нг/мл.

Таким образом, при проведении межгрупповых сравнений мы пришли к выводу, что уровень белка Клото статистически значимо наиболее низкий в случаях прогностически неблагоприятных локализаций ИМ (циркулярный, задний с захватом ПЖ), а также при наличии фоновой патологии в виде ХОБЛ.

Далее нами был исследован уровень белка Клото в зависимости от количества пораженных КА, что также является важным аспектом прогнозирования течения ИМ. При этом, наиболее низкое значение уровня белка Клото было обна-

ружено у пациентов с 3-мя и более пораженными КА при ИМ на фоне ХОБЛ в сравнении с аналогичной группой пациентов при мононозологии в виде ИМ, а также в сравнении с группами пациентов с 1-ой и 2-мя пораженными КА как при ИМ, так и при ИМ на фоне ХОБЛ. Исходя из этого, сделано заключение, что сочетание двух нозологических форм оказывает негативное влияние на уровень белка Клото в большей степени, чем мононозология, а именно ИМ.

На следующем этапе исследования, основываясь на известном факте влияния компонентов табачного дыма на липидный спектр крови с дальнейшим формированием атеросклеротической бляшки, являющейся причиной ИМ, мы решили исследовать показатели липидного профиля крови пациентов и провести корреляционный анализ между полученными результатами и уровнем белка Клото.

При этом, по результатам нашего исследования, более выраженные патологические изменения в значениях показателей липидного профиля мы обнаружили в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, что может быть обусловлено патологическим воздействием на сосудистый эндотелий табакокурения - главного фактора риска развития ХОБЛ, а также системного воспаления и оксидативного стресса. Помимо этого, сила выявленных связей между показателями липидного профиля и уровнем белка Клото была больше в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с мононозологией (ИМ, ХОБЛ), что, в свою очередь, свидетельствует о наличии возможности рассматривать уровень белка Клото в качестве предиктора атеросклероза.

Полученные результаты мы сравнили с данными других ученых. Так, в 2015 г. группа исследователей под руководством Keles N., изучив связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови и ранними предикторами атеросклероза у здоровых лиц, доказала, что низкий уровень белка Клото в сыворотке крови является идентифицированным предиктором атеросклероза [160].

В свою очередь, Paula R. S. и соавторы (2016) пришли к выводу, что уровень белка Клото в сыворотке крови выше у лиц с клиническим анамнезом ИМ, в сравнении с лицами, находящимися на стационарном лечении в связи с острыми

сердечно-сосудистыми катастрофами, то есть наличие постинфарктного синдрома повышения уровня белка Клото может отражать компенсаторный механизм предотвращения патологической гипертрофии миокарда [181].

Также в 2016 г. Corsetti G. и соавторы задались вопросом - может ли высокий сердечно-сосудистый риск влиять на сердечную экспрессию белка Клото, и пришли к выводу, что кардиомиоциты пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском имеют более низкую экспрессию белка Клото, чем кардиомиоциты пациентов с низким риском, соответственно [137].

Ramez M. и соавторы (2019) изучали физическую нагрузку как эффективную стратегию улучшения кардиозащиты путем влияния на уровень концентрации белка Клото. При этом, результаты данного исследования показали, что краткосрочные аэробные тренировки способствуют кардиозащите и уменьшают размер ИМ за счет значительного повышения уровня белка Клото в сыворотке крови [189].

Также, в 2020 г. Göçer K. и соавторы, изучая уровень белка Клото у пациентов с ИБС, пришли к выводу, что уровень белка Клото в сыворотке крови предсказывает наличие ИБС с чувствительностью 60% и специфичностью 96%, то есть уровень белка Клото является независимым предиктором наличия и степени тяжести ИБС [148].

Далее перед нами стояла задача создания математической модели прогнозирования осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ с помощью множественного регрессионного анализа. При этом, прогнозирование развития осложнений достигается тем, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в сыворотке крови методом ИФА определяют уровень белка Клото, по результатам спирометрии оценивают выраженность бронхообструкции (ОФВ₁ 50-79% - II степень, ОФВ₁ 30-49% - III степень), определяют подгруппу ХОБЛ (подгруппа ХОБЛ, установленная на основе анамнестических данных о выраженности клинических симптомов и частоте обострений заболевания) и рассчитывают вероятность развития осложнений (отек легких, кардиогенный шок).

Порог отсечения был принят равным 0,5. При значении вероятности $<0,5$ предполагалось, что событие не наступит, при значении $\geq 0,5$ предполагалось, что событие наступит.

ДЧ разработанной прогностической математической модели составила 97,9%. ДС - 84,6%. ДЭ - 95,0%. ПЦПР составила 91,7%. ПЦОР - 95,8%.

Пороговый уровень белка Клото, значимый для прогноза развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) острого периода ИМ на фоне ХОБЛ, составил 0,34 нг/мл. Площадь под ROC-кривой составила $0,942 \pm 0,042$ с 95% ДИ 0,859 - 0,984 ($p < 0,001$).

Таким образом, при проведении регрессионного анализа было выявлено важное значение уровня белка Клото для определения вероятности развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Математическая модель предназначена для индивидуального прогнозирования развития осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Информация о предполагаемом высоком риске развития осложнений, в свою очередь, помогает целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ для минимизации вышеуказанного риска.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Рекомендовать для раннего прогнозирования развития осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ определять уровень белка Клото в сыворотке крови пациента методом иммуноферментного анализа. При этом, пороговый уровень белка Клото «точка разделения» (cut off), значимый для прогноза развития отека легких и кардиогенного шока в остром периоде ИМ на фоне ХОБЛ, составляет 0,34 нг/мл. При уровне белка Клото ниже данного значения прогнозируется развитие осложненного течения.

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АК	Аортальный клапан
АО	Аорта
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БА	Бронхиальная астма
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ДН	Дыхательная недостаточность
ДС	Диагностическая специфичность
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ДЭ	Диагностическая эффективность
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФР-1	Инсулиноподобный фактор роста-1
КА	Коронарная артерия
КДО	Конечно-диастолический объём
КДР	Конечно-диастолический размер
КСО	Конечно-систолический объём
КСР	Конечно-систолический размер
КФК	Креатинфосфокиназа
КФК-МВ	Изоформа фермента креатинфосфокиназы
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛЖ	Левый желудочек

ЛП	Левое предсердие
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛП дл	Длина левого предсердия
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ЛП шир	Ширина левого предсердия
МЖП	Межжелудочковая перегородка
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
ОФВ ₁	Объём форсированного выдоха за 1 секунду
ОСН	Острая сердечная недостаточность
ПЖ	Правый желудочек
ПНА	Передняя нисходящая артерия
ПП	Правое предсердие
ПП дл	Длина правого предсердия
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦОР	Прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	Прогностическая ценность положительного результата
САД	Систолическое артериальное давление
СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
УО	Ударный объём
ФВ	Фракция выброса

ФЖЕЛ	Функциональная жизненная ёмкость легких
ФК	Функциональный класс
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦП	Цветовой показатель
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧТКА	Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХО-КГ	Эхокардиография
AUC	Площадь под ROC - кривой
CAT-тест	COPD Assessment Test
FGF-23	Фактор роста фибробластов-23
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В. В. Архипов, А. С. Белевский [и др.] // Пульмонология. - 2019. - Т. 29, № 3. - С. 334-345.
2. Айсанов, З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова // Кардиология. - 2019. - Т. 59, № 8S. - С. 24-36.
3. Алейникова, К. С. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца / К. С. Алейникова, Э. М. Ходош, Н. И. Оболонкова, [и др.] // Актуальные проблемы медицины. - 2020. - Т. 43, № 3. - С. 337-350.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Баздырев, Е.Д. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного шунтирования / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Н. А. Каличенко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. - №2 (104). - С. 77-84.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Бойцов, С.А. Кардиологический шоковый центр - следующая ступень в лечении кардиогенного шока / С. А. Бойцов, Р. С. Акчурина, Д. В. Певзнер [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24, № 11. - С. 173-181.

12. Болотова, Е.В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек / Е. В. Болотова, В. В. Являнская, А. В. Дудникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - №3. - С. 75-80.

13. Бубнова, М. А. Особенности суточных показателей артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких / М. А. Бубнова, О. Н. Крючкова // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2020. - № 1. - С. 31-41.

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. 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.
16. Вёрткин, А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова // Лечащий врач. - 2013. - №11. - С. 85.
17. 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.
18. 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.
19. Воронина, Л. П. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца / Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина // Профилактическая медицина. - 2020. - Т. 23, № 1. - С. 100-106.
20. 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 Виля Вилевна. - Москва, 2016. - 48 с.
21. 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.
22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Демочко, Е. А. Курение как маркер эндотелиальной дисфункции и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Демочко, М. И. Ченцова, Л. О. Минушкина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2017. - №1. - С. 61-66.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Жукова, Н. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и острого инфаркта миокарда в реальной клинической практике / Н. В. Жукова, В. В. Килесса, Е. А. Костюкова, М. Г. Шкадова // Крымский терапевтический журнал. - 2018. - №11. - С. 15.

30. Зафираки, В. К. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, №6. - С. 48-53.

31. Зафираки, В. К. Легочная гиперинфляция при хронической обструктивной болезни легких и отдаленные исходы плановых чрескожных коронарных вмешательств / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева, А. В. Шульженко [и др.] // Кардиология. - 2018. Т. 58, №1. - С. 11-16.

32. Зафираки, В. К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева [и др.] // Кардиология. - 2016. - Т. 56, № 5. - С. 30-36.

33. Зафираки, В. К. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, К. В. Скалецкий [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. - 2017. - Т. 1, № 26. - С. 41-49.

34. Зуйкова, А. А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких / А. А. Зуйкова, О. Н. Красноруцкая, Ю. А. Котова [и др.] // Медицинский алфавит. - 2019. - № 2 (27). - С. 19-25.

35. Зыков, К. А. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования POPE-study / К. А. Зыков, С. И. Овчаренко, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, № 1. - С. 42-52.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. Искендеров, Б. Г. Значение тропонина Т в оценке кардиопульмональных взаимоотношений у пациентов с коморбидной хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных с острым коронарным синдромом / Б. Г. Искендеров, Н. В. Беренштейн, Т. В. Лохина, [и др.] // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, № 6. - С. 735-741.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. Козлов, Е. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич, О. Л. Москаленко [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. - 2019. - Т. 11, № 4. - Р. 38-55.

44. 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.

45. Корогод, А. В. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Корогод, Т. К. Немова, Е. С. Сушенцова // Сборник статей XI Международного научно-практического конкурса в 3 частях. - 2017. - С. 208-211.
46. 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.
47. Кузнецов, А. Н. Существует ли взаимосвязь между бронхиальной астмой и артериальной гипертензией / А. Н. Кузнецов, Н. Ю. Григорьева, Т. П. Илюшина [и др.] // Терапия. - 2017. - №1. - С. 60-64
48. Кузьмичев Б. Ю. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Л. П. Воронина, Д. С. Тарасочкина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2019. - Т. 14, № 3. - С. 79-87.
49. Кузьмичев, Б. Ю. Клинико-функциональные взаимосвязи у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с различными фенотипами / Б. Ю. Кузьмичев, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, [и др.] // Медицинский алфавит. - 2020. - № 7. - С. 11-14.
50. 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.
51. 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.
52. Кушникова, И. П. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и

диагностика / И. П. Кушникова, В. Е. Граудина // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - Т. 1, № 39. - С. 8-13.

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

54. 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.

55. Лапицкий, Д. В. Нарушения ночной оксигенации артериальной крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д. В. Лапицкий, А. Н. Ряполов, Р. Ф. Ермолкевич [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 24. - С. 27 - 28.

56. Ливерко, И. В. Связь патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда с хронической обструктивной болезнью легких: причины и факторы риска (обзор) / И. В. Ливерко, Э. А. Абдуганиева // Georgianmedical. - 2019. - № 3. - С. 66-69.

57. Милованова, Л. Ю. Клиническое значение фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho при хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Д. В. Крюкова [и др.] // Клин.фармакол. и терапия. - 2013. - Т. 22, № 4. - С. 1-5

58. 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.

59. 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.

60. Намитоков, А. М. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) / А. М. Намитоков, В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева [и др.] // Кардиологический вестник. - 2015. - Т. 10, № 3. - С. 82-87.

61. 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.

62. Наумов, А. В. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Наумов А. В., Прокофьева Т. В., Полунина О. С. [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2020. - Т. 11, № 3. - С. 40-47.

63. Наумов, А. В. Клинико-патогенетическое значение белка теплового шока HSP70 при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, [и др.] // Актуальные проблемы медицины. - 2020. - Т. 43, № 1. - С. 38-45.

64. Нестерова, А. А. Белок Клото-универсальный регулятор физиологических процессов в организме / А. А. Нестерова, Е. Ю. Глинка, И. Н. Тюренков [и др.] // Успехи физиологических наук. - 2020. - Т. 51, № 2. - С. 88-104.

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. Новоселова, Н. М. Случай успешной терапии инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком и отеком легких / Н. М. Новоселова, И. А.

Осадчий, М. Б. Островский [и др.] // Вестник медицинского института РЕАВИЗ: реабилитация, врач и здоровье. - 2019. - Т. 38, № 2. - С. 137-140.

68. Овсянников, Е. С. Объективная оценка кашля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 18-25.

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. 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.

71. 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.

72. 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.

73. Орлова, Е. А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики / Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, М. А. Орлов, М. А. Абдуллаев, С. В. Иванова // Астраханский медицинский журнал. - 2020. - Т. 15, № 1. - С. 84-98.

74. 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.

75. Осипова, О. А. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста / О. А. Осипова, В. В. Букатов // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2020. - № 6 (3). - С. 402-416.

76. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. - Иркутск: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. - 56 с.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. Прокофьева, Т. В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных ин-

фарктом миокарда / Т. В. Прокофьева, Е. А. Липницкая, Б. Ю. Кузьмичев [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. - 2019. - Т. 97, № 10. - С. 12-18.

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. Скородумова, Е. Г. Экзогенный молекулярный паттерн у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и промежуточной фракцией выброса левого желудочка / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - № 5. - С. 23-28.

88. 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.

89. Собко, Е. А. Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии / Е.

А. Собко, И. В. Демко, И. А. Соловьева [и др.] // Медицинский алфавит. - 2019. - Т. 1, № 3. - С. 23-28.

90. 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.

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

92. 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.

93. 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.

94. Токмачев, Р. Е. Анализ содержания провоспалительных цитокинов и NT-PRO-BNP у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Р. Е. Токмачев, А. Я. Кравченко, А. В. Будневский, [и др.] // Профилактическая медицина. - 2020. - Т. 23, № 5-2. - С. 62.

95. 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.

96. Трушенко, Н. В. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких - путь к персонализированной терапии / Н. В. Трушенко, М. И. Сопова, В. И. Сопова // Практическая пульмонология. - 2019. - № 3. - С. 32-39.

97. 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.

98. Уклистая, Т. А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т. А. Уклистая // Вестник новых медицинских технологий. - 2016. - Т. 23, № 2. - С. 61-66.

99. Урясьев, О. М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности / О. М. Урясьев // Земский врач. - 2013. - Т. 20, №3. - С. 22-27.

100. 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.

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

102. 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.

103. Халецкая, А. И. Сравнительная характеристика состояния перекисного окисления липидов и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / А. И. Халецкая, А. Н. Кузнецов, К. Н. Конторщикова [и др.] // Медицинский альманах. - 2018. - № 5 (56). - С. 225-230.

104. Халецкая, А. И. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов / А. И. Халецкая, А. Н. Кузнецов, Е.В. Щербина [и др.] // Медицинский альманах. - 2017. - №3 (48). - С. 206-210.

105. Халецкая, А. И. Оценка качества жизни коморбидного больного: хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность / А. И. Халецкая, А. Н. Кузнецов // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 10. - С.98-102.

106. Хоролец, Е. В. Прогноз пациентов острым инфарктом миокарда на госпитальном этапе лечения / Е. В. Хоролец // Кардиология. - 2020. - Т. 60, № 1. - С. 135-136.

107. Хоролец, Е. В. Роль маркера сердечной недостаточности в прогнозе острого инфаркта миокарда / Е. В. Хоролец // Кардиология. - 2020. - Т. 60, № 1. - С. 136.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. Шевцова, В. И. Верификация роли цинка в патофизиологии хронической обструктивной болезни легких / В. И. Шевцова, А. А. Зуйкова, А. Н. Пашков [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, №3. - С. 33-37.

112. Шеховцова Л. В. Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на маркеры электрофизиологической нестабильности миокарда левого желудочка у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST с промежуточной фракцией выброса в ранний и отдаленный периоды заболевания / Л. В. Шеховцова, О. А. Осипова, Ж. Ю. Чефранова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика - 2020. - № 19 (5). - С. 2652.

113. Якушева, Э. В. Состояние микрокровоотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т. 6, № 1. - С. 132-134.

114. Яценко, М. К. Кожная микроциркуляция у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / М. К. Яценко, Л. П. Воронина, Г. А. Трубников, [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2005. - № 12. - С. 101.

115. 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.

116. Aisanov, Z. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients / Z. Aisanov, N. Khaltayev // J Thorac Dis. - 2020. - Vol. 12 (5). - P. 2791-2802.

117. Alotaibi, NM. Phenotyping and outcomes of hospitalized COPD patients using rapid molecular diagnostics on sputum samples / N. M. Alotaibi, V. Chen, Z. Hollander, [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2019. - Vol. 14. - P. 311-319.

118. Alqahtani, F. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction among Patients Admitted with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease / F. Alqahtani, G. A. Welle, M. F. Elsisy, [et al.] // COPD. - 2020. - Vol. 17 (3). - P. 261-268.

119. Alter, P. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort /

P. Alter, B. A. Mayerhofer, K. Kahnert, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 2163-2172.

120. Andell, P. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction and concurrent normoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis from the DETO2X-AMI trial / P. Andell, S. James, O. Östlund, [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* - 2020. - Vol. 9 (8). - P. 984-992.

121. André, S. COPD and Cardiovascular Disease. / S. André, B. Conde, E. Frago, [et al.] // *Pulmonol.* - 2019. - Vol. 25 (3). - P. 168-176.

122. 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.

123. Belenkov, Y. N. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: place of therapy with modern b-adrenoblockers / Y. N. Belenkov, O. A. Tsvetkova, E. V. Privalova, [et al.] // *Kardiologiya.* - 2019. - Vol. 59 (6). P. 48-55.

124. Biener, A. I. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States. / A. I. Biener, S. L. Decker, F. Rohde // *JAMA.* - 2019. - Vol. 322 (7). - P. 602.

125. Blake, D. J. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells / D. J. Blake, C. M. Reese, M. Garcia, E. A. Dahlmann, A. Dean // *Toxicol In Vitro.* - 2015. - Vol. 29 (7). - P. 1647-52.

126. 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.

127. Buendia-Roldan, I. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities / I. Buendia-Roldan, N. Machuca, M. Mejia, [et al.] // *Sci Rep.* - 2019. - Vol. 9 (1). - P. 10801.

128. Buendia-Roldan, I. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects / I. Buendia-Roldan, A. Palma-

Lopez, D. Chan-Padilla, I. Herrera, M. Maldonado, R. Fernandez, D. Martínez-Briseño, M. Mejia, M. Selman // *BMC Pulm Med.* - 2020. - Vol. 20 (1). - P. 164.

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

130. 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.

131. Chai, C. S. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study / C. S. Chai, C. K. Liam, Y. K. Pang, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 565-573.

132. Charikiopoulou, M. Subjective and objective outcomes in patients with COPD after pulmonary rehabilitation - the impact of comorbidities / M. Charikiopoulou, P. T. Nikolaidis, B. Knechtel, [et al.] // *Front. Physiol.* - 2019. - Vol. 10. - P. 286.

133. Chen, C. Effect of air pollution on hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, stroke, and myocardial infarction / C. Chen, X. Liu, X. Wang, [et al.] // *Environ Sci Pollut Res Int.* - 2020. - Vol. 27 (3). - P. 3384-3400.

134. Chen, C. D. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS / C. D. Chen, J. A. Sloane, H. Li, [et al.] // *J. Neurosci.* - 2013. - Vol. 33. - P. 1927-1939.

135. Chen, W. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2015. - Vol. 3 (8). - P. 631-39.

136. Coelho, F. O. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in Klotho-haploinsufficient mice // F. O. Coelho, L. B. Jorge, A. C. de Bragança Viciana, [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2018. - Vol. 314, № 5. - P. F992-F998.

137. Corsetti, G. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease / G. Corsetti, E. Pasini, T. M. Scarabelli, [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. - 2016. - Vol. 13 (8). - P. 701-711.

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

139. Donate-Correa, J. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease / J. Donate-Correa, E. Martin-Nunez, R. Martinez-Sanz, [et al.] // *J Cell Mol Med.* - 2016. - Vol. 20 (1). - P. 128-33.

140. Elkhader, B. A. Correlation of smoking and myocardial infarction among sudanese male patients above 40 years of age / B. A. Elkhader, A. A. Abdulla, M. A. Ali Omer // *Pol J Radiol.* - 2016. - Vol. 81. - P. 138-140.

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

142. Fermont, JM. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. / J. M. Fermont, K. L. Masconi, M. T. Jensen, [et al.] // *Thorax* 2019. - Vol. 74 (5). - P. 439-46.

143. Fernández-García, S. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / S. Fernández-García, C. Represas-Represas, A. Ruano-Raviña, [et al.] // *Rev Clin Esp.* - 2020. - Vol. 220, № 2. - P. 79-85.

144. Figueira Gonçalves, J. M. Dyslipidaemia and other cardiovascular risk factors in relation to manifest cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands / J. M. Figueira Gonçalves, M. A. García Bel-

lo, M. D. Martín Martínez, [et al.] // Rev. Clin. Esp. - 2019. - Vol. S0014-2565 (19). - P. 30229-2.

145. 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.

146. Gao, W. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury / W. Gao, C. Yuan, J. Zhang, [et al.] // Clin Sci (Lond). - 2015. - Vol. 129, № 12. - P. 1011-23.

147. Garth, J. The effects of the anti-aging protein klotho on mucociliary clearance // J. Garth, M. Easter, Harris E. Skylar, [et al.] // Front Med (Lausanne). - 2020. - Vol. 24, № 6. - P. 339.

148. Göçer, K. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease / K. Göçer, A. Ç. Aykan, M. Kılınç, [et al.] // Scand J Clin Lab Invest. - 2020. - Vol. 80 (4). - P.277-281.

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

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

151. 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, J. K. Morris, S. Boniface, [et al.] // BMJ. - 2018. - Vol. 360. - P. j5855.

152. Horne, B. D. The Summit Score Stratifies Mortality and Morbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / B. D. Horne, M. J. Hegewald, C. Crim, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2020. - Vol. 15. - P. 1741-1750.

153. Hu, M. C. Klotho and chronic kidney disease. Contrib / M. C. Hu, M. Kuro-o, O. W. Moe // Nephrol. - 2013. - Vol. 180. - P. 47-63.

154. Hyun, D. G. Association of plasma fibrinogen concentrations and blood eosinophil counts with clinical phenotypes of COPD / D. G. Hyun, J. H. Lee, Y. M. Oh, [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23 (9). - P. 1035-1041.

155. Jain, R. B. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years / R. B. Jain, A. J. Ducatman // *Circ Biomark.* - 2018. - Vol. 7. - P. 1849454418779310.

156. 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.

157. Kamimura, D. J. Cigarette smoking and incident heart failure: Insights from the Jackson Heart Study. / D. J. Kamimura, L. R. Cain, R. J. Mentz, [et al.] // *Circulation.* - 2018. - Vol. 137. - P. 2572 - 2582.

158. Kamizono, Y. Impact of cigarette smoking cessation on plasma α -klotho levels // Y. Kamizono, Y. Shiga, Y. Suematsu, [et al.] // *Medicine.* - 2018. - Vol. 97, № 35. - P. e11947.

159. 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.

160. Keles, N. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis / N. Keles, M. Caliskan, B. Dogan, [et al.] // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* - 2015. - Vol. 237 (1). - P. 17-23.

161. 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.

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

163. Krick, S. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation / S. Krick, A. Grabner, N. Baumlin, [et al.] // *Eur Respir J.* - 2018. - Vol. 52, № 1. - P. 1800236.

164. 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.

165. Kureya, Y. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Kureya, H. Kanazawa, N. Ijiri, [et al.] // *Lung.* - 2016. - Vol. 194, № 3. - P. 345-51.

166. Larsson, K. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARCTIC observational cohort study / K. Larsson, C. Janson, B. Ställberg, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 995-1008.

167. 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.

168. Li, L. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD / L. Li, M. Zhang, L. Zhang, [et al.] // *Lung.* - 2017. - Vol. 195 (3). - P. 295-301.

169. Lim, K. Klotho: A Major Shareholder in Vascular Aging Enterprises / K. Lim, A. Halim, T S. Lu, [et al.] // *International journal of molecular sciences.* - 2019. - Vol. 20, № 18. - P. 4637.

170. 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.

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

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

173. Memmos, E. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis / E. Memmos, P. Sarafidis, P. Pateinakis, [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2019. - Vol. 20 (1). - P. 217.

174. Memon, M. A. Role of the DECAF Score in predicting in-hospital mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M. A. Memon, S. Faryal, N. Brohi, [et al.] // *Cureus.* - 2019. - Vol. 11 (6). - P. e4826.

175. Miravittles, M. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future // M. Miravittles, N. Roche, J. Cardoso, [et al.] // *Respir. Res.* - 2018. - Vol. 19, № 1. - P. 11.

176. Morgan, A. D. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A. D. Morgan, R. Zakeri, J. K. Quint // *Ther Adv Respir Dis.* - 2018. - Vol. 12. - P. 1753465817750524.

177. Nakanishi, K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study / K. Nakanishi, M. Nishida, M. Harada, [et al.] // *Sci Rep.* - 2015. - № 5. - P. 14230.

178. 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.

179. Patel, M. S. Klotho and smoking - An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD // M. S. Patel, A. V. Donaldson, A. Lewis, [et al.] // *Respir Med.* - 2016. - № 113. - P. 50-6.

180. 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.

181. Paula, R. S. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults / R. S. Paula, V. C. Souza, W. Machado-Silva, [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* - 2016. - Vol. 71 (12). - P. 725-732.

182. 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,

P. R. Burgel, [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* - 2019. - Vol. 14. - P. 1399-1410.

183. Prokofieva, T. V. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease / T. V. Prokofieva, K. Yu. Kuzmichev, E. A. Lipnitskaya // *Modern Science.* - 2017. - Vol. 4 (2). - P. 93-95.

184. Portegies, M. L. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study / M. L. Portegies, L. Lahousse, G. F. Joos, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193, № 3. - P. 251-258.

185. Qiu, J. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation / J. Qiu, Y. N. Zhang, X. Zheng, [et al.] // *Exp Lung Res.* - 2018. - Vol. 44, № 7. - P. 368-377.

186. Olejnik, A. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases / A. Olejnik, A. Franczak, A. Krzywonos-Zawadzka, [et al.] // *Biomed Res Int.* - 2018. - Vol. 8. - P. 1-17.

187. Rabe, K. F. Chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Rabe, H. Watz // *Lancet.* - 2017. - Vol. 389, № 10082. - P. 1931-1940.

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

189. Ramez, M. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression / R. Maral, H. Rajabi, F. Ramezani, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2019. - № 19 (1). - P. 118.

190. Rasmussen, D. B. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark / D. B. Rasmussen, U. Bodtger, M. Lamberts, [et al.] // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* - 2020. - Vol. 6 (1). - P. 23-31.

191. Rasmussen, D. B. Beta-blocker use and acute exacerbations of COPD following myocardial infarction: a Danish nationwide cohort study / D. B. Rasmussen, U. Bodtger, M. Lamberts, [et al.] // *Thorax*. - 2020. - Vol. 75 (11). - P. 928-933.
192. 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.
193. Rothnie, K. J. COPD and acute myocardial infarction: effects on presentation, management and outcomes / K. J. Rothnie, J. K. Quint // *Europ Heart J Qual Care Clin Outcomes*. - 2016. - Vol. 2 (2). - P. 81-90.
194. Rothnie, K. J. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. J. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová, [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc*. - 2018. - Vol. 15 (8). - P. 935-946.
195. Savvoulidis, P. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease / P. Savvoulidis, A. P. Kalogeropoulos, V. Raptis, [et al.] // *J Thorac Dis*. - 2020. - Vol. 12 (3). - P. 431-437.
196. Siasos G. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches / G. Siasos, V. Tsigkou, E. Kokkou, [et al.] // *Curr Med Chem*. - 2014. - Vol. 21(34). - P. 3936-48.
197. 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.
198. 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.
199. Sundaram, V. Chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction: when will we get our act together? / V. Sundaram, J. K. Quint // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. - 2020. - Vol. 6 (1). - P. 1-2.

200. Terrosu, P. Relapse of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction: what is the connection? / P. Terrosu // Eur Heart J Suppl. - 2020. - Vol. 22 (L). - P. L151-L154.

201. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, [et al.] // European Heart Journal. - 2019. - Vol. 40, № 3. - P. 237-269.

202. Trinkmann, F. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - current considerations for clinical practice // F. Trinkmann, J. Saur, M. Borggreffe, I. Akin // J Clin Med. - 2019. - Vol. 8 (1). - P. 69.

203. Tohyama, O. Klotho is a novel glucuronidase capable of hydrolyzing steroid glucuronides / O. Tohyama, A. Imura, A. Iwano, [et al.] // J. Biol. Chem. -2004. - Vol. 279. - P. 9777-9784.

204. Vij, N. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD - emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. Van Westphal, [et al.] // Am J Physiol Cell Physiol. - 2018. - Vol. 314, № 1. - P. C73-C87.

205. Wang, W. Effects of Bufe Yishen formula on klotho gene expression and inflammation related RIG-I/NF- κ B pathway in cigarette smoke extract treated BEAS-2B cells / W. Wang, L. Wu, B. Chen, [et al.] // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. - 2018. - Vol. 17, № 10. - P. 1925-1931.

206. Wang, M. T. Risk of adverse cardiovascular events with use of inhaled long-acting bronchodilators in management of chronic obstructive pulmonary disease. / M. T. Wang, J. H. Lai, C. L. Tsai // J. Food Drug Anal. - 2019. - Vol. 27 (3). - P. 657-670.

207. Wise, R. A. Adjudication of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: SUMMIT trial / R. A. Wise, J. A. Anderson, P. Amarrenco, [et al.] // Clin Trials. - 2020. - Vol. 17 (4). - P. 430-436.

208. Xiao, W. Endotype-driven prediction of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (End AE COPD): protocol for a prospective cohort study / W. Xiao, L. Y. Du, B. Mao // *BMJ Open*. - 2019. - Vol. 9 (11). - P. e034592.

209. 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.

210. Yao, Y. Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) - induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways / Y. Yao, Y. Wang, Y. Zhang, [et al.] // *Lipids Health Dis*. - 2017. - Vol. 16 (1). - P. 77.

211. Yin, H. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients / H. Yin, S. Yin, Q. Lin // *Medicine (Baltimore)*. - 2017. - Vol. 96. - P. 19.

212. Yuko, K. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease / K. Yuko, K. Hiroshi, I. Naoki, [et al.] // *Lung*. - 2016. - Vol. 194 (3). - P. 345-351.

213. Zafiraki, V. K. Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease / V. K. Zafiraki, K. V. Skaletsky, A. M. Namitokov, [et al.] // *Kardiologija*. - 2020. - Vol. 60 (5). - P. 1020.

214. 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.

215. 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.

216. Zhou, X. Klotho protein: A potential therapeutic agent during myocardial ischemia and reperfusion / X. Zhou, L. Sy, Z. Wang, [et al.] // *Int J Cardiol*. - 2015. - Vol. 191. - P. 227-8.

217. Zhu, Z. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis / Z. Zhu, X. Wang, X. Li, [et al.] // *Respir Res.* - 2019. - Vol. 20 (1). - P. 64.