

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

НАУМОВ Андрей Валентинович

КЛИНИКО–ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИМАРКЕРНОЙ  
МОДЕЛИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Специальность 3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Полунина Ольга Сергеевна

АСТРАХАНЬ, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.2. Роль белка теплового шока HSP70 в развитии коморбидной патологии.....	14
1.2.1. Патофизиологическая роль белков теплового шока HSP 70 в развитии хронической обструктивной болезни легких .....	17
1.2.2. Патофизиологическая роль белков теплового шока HSP 70 в развитии сердечно - сосудистых заболеваний.....	19
1.3. Роль апоптоза при коморбидной патологии.....	23
1.3.1. Апоптоз при хронической обструктивной болезни легких .....	25
1.3.2. Апоптоз при сердечно - сосудистых заболеваниях .....	28
1.4. Роль цитокинов и неоптерина в коморбидной сердечно-сосудистой патологии на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	31
1.4.1. Роль неоптерина при кардиально – респираторной коморбидности.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1. Общая характеристика исследования и групп наблюдения .....	38
2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования .....	39
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1. Общеклинические методы .....	42
2.3.2. Специальные иммунологические методы исследования .....	43
2.3.2.1. Определение концентрации HSP70.....	43
2.3.2.2. Определение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 .....	45
2.3.2.3. Определение концентрации неоптерина.....	48
2.3.2.4. Определение содержания апоптотических клеток .....	49
2.4. Статистическая обработка данных .....	50
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	52
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА С МАССОЙ 70 КДА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	52

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АННЕКСИН V МОНОНУКЛЕАРОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ .....	58
ГЛАВА 5. КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ И НЕОПТЕРИНА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	68
5.1. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц .....	68
5.2. Анализ уровней показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от подъема сегмента ST .....	71
5.3. Анализ уровней показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от времени госпитализации.....	75
5.4. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от наличия осложнений.....	80
5.5. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от глубины поражения миокарда .....	85
5.6. Анализ корреляционных зависимостей изученных параметров.....	87
ГЛАВА 6. МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (НАРУШЕНИЯ РИТМА, ОСТРАЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОТЕК ЛЕГКИХ, КАРДИОГЕННЫЙ ШОК) У БОЛЬНЫХ С ХОБЛ.....	89
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ВЫВОДЫ .....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Существенной проблемой клинической практики на сегодняшний день является коморбидность. Примером сочетания нескольких нозологических форм является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [10]. Этому способствует общность патогенетических звеньев данных заболеваний. Особенности развития болезней сердца и легких не только тесно переплетены, но и взаимно усугубляют течение. Это зачастую затрудняет понимание того, что является иницирующим фактором, а что – следствием тех или иных патологических сдвигов. Часто эти заболевания начинаются одновременно. Результаты проводимых в последние десятилетия исследований позволяют считать сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) не случайным спутником ХОБЛ, а одним из ее системных проявлений [218; 246]. ССЗ в сочетании с ХОБЛ характеризуются изменением клинической симптоматики, трудностями в диагностике и неблагоприятным прогнозом [246; 188]. ССЗ не только входят в число наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, но также связаны с повышенным риском смерти [234].

Одним из особенно грозных сочетаний является развитие у пациентов с ХОБЛ инфаркта миокарда (ИМ), верификация которого зачастую может задерживаться или вообще пропускаться [6; 25]. Исследование пациентов с ХОБЛ показало наличие ИМ на электрокардиограмме у 27% пациентов, но у большинства из них (70%) это не было задокументировано в истории болезни [91]. В некоторых исследованиях сообщалось, что пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (ИМ+ХОБЛ), с большей вероятностью имеют одышку, атипичные боли в груди и учащенное сердцебиение [68; 220]. В связи с этим в настоящее время прогнозирование ИМ на фоне ХОБЛ и профилактика осложнений ИМ является приоритетным направлением в клинике внутренних болезней.

## Степень разработанности темы исследования

Понимание биологических механизмов, которые связывают ХОБЛ и различные формы ССЗ, значительно улучшилось за последнее десятилетие [180; 219; 246], однако проблема сочетания ИБС и ХОБЛ остается сложной, многообразной и до настоящего времени недостаточно изученной. Это сочетание представляет собой комплекс диагностических и терапевтических задач, необходимых для прогноза развития ИМ и его осложнений на фоне ХОБЛ.

Несмотря на активный научно - практический интерес к прогнозированию течения ИМ на фоне ХОБЛ, на сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов, включая создание комплексной оценки факторов системного воспаления и апоптоза. Исследования, в которых бы комплексно изучались показатели системной воспалительной реакции и апоптоза при коморбидных кардиореспираторных заболеваниях не проводились, а имеющиеся данные отличаются противоречивостью и ограничиваются констатацией лишь их отдельных параметров как при ХОБЛ [2; 5; 49; 58; 74; 79; 90; 106; 110; 132; 138], так и при ИМ [1; 3; 7; 9; 17; 24; 30; 38; 46; 53; 134; 139]. Апоптоз и воспаление являются ключевыми процессами в механизмах регенерации миокарда во время острого коронарного синдрома (ОКС) и при постишемическом ремоделировании сердца [30; 70; 77; 95; 225]. Исследователи показали, что в регуляции процессов апоптоза играют роль различные факторы, участвующие не только на этапах детерминации гибели клеток [38], но функционирующие как молекулярные шапероны, такие как HSP [16; 267], которые могут регулировать тонус сосудов [137] и являться сигналом активации иммунного ответа, включая выработку неоптерина [41; 261] и провоспалительных цитокинов [93]. Увеличение распространенности кардиореспираторной коморбидности диктует необходимость поиска ранних, надежных и комплексных предикторов острых коронарных событий у пациентов с ХОБЛ, что будет способствовать прогнозированию осложнений при ИМ и предотвращать их развитие, и тем самым персонифицированно подходить к тактике их лечения.

## Цель исследования

Оптимизировать прогноз течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с использованием комплексного изучения маркеров апоптоза, белка теплового шока и системной воспалительной реакции.

## Задачи исследования

1. Исследовать уровень белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (HSP70) у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести течения инфаркта миокарда и сроков госпитализации.

2. Исследовать содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров с определением стадии апоптоза у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести течения инфаркта миокарда и сроков госпитализации.

3. Исследовать уровни сывороточных медиаторов воспаления (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-2, интерлейкин-6 и неоптерин) у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести течения инфаркта миокарда и сроков госпитализации.

4. Методом бинарной логистической регрессии создать медико-статистическую модель прогноза осложнений при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких на стационарном этапе.

## Научная новизна

Изучены и установлены закономерности изменения уровня HSP70 у пациентов с ИМ +ХОБЛ в зависимости от тяжести течения ИМ и сроков госпитализации. Оценено патогенетическое и прогностическое значение

содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров при ИМ+ХОБЛ в зависимости от тяжести течения ИМ и сроков госпитализации. Выявлены особенности цитокинового статуса и уровня неоптерина у пациентов с ИМ+ХОБЛ в зависимости от тяжести течения ИМ и сроков госпитализации. Разработана медико-статистическая модель прогноза развития осложнений ИМ на фоне ХОБЛ на стационарном этапе с помощью метода бинарной логистической регрессии.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное исследование показателей состояния апоптоза, уровней белка теплового шока, неоптерина и цитокинов, а также клиническое значение их динамики расширяет представления о механизмах развития ИМ, в том числе при коморбидных состояниях. Это позволит прогнозировать осложнения ИМ и снизить частоту госпитализаций и сроков пребывания пациентов в стационаре.

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработана и внедрена в практическое здравоохранение медико-статистическая модель прогноза развития осложнений ИМ у пациентов с ХОБЛ на стационарном этапе.

### Методология и методы исследования

Проведение данного диссертационного исследования включало несколько подходов: поиск источников литературы, отражающих связь клинических, функциональных эхокардиографических, спирографических показателей с маркерами воспаления и апоптоза у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ; оценку ассоциации указанных параметров с развитием ИМ и его осложнений у пациентов с ХОБЛ; с учетом выявленных закономерностей разработку алгоритма прогнозирования осложнений ИМ на фоне ХОБЛ и его апробация на клинических примерах. Выводы представлены на основании полученных результатов, обработанных методами статистического анализа, в том числе создание медико-

статистической модели, что позволяет провести прогнозирование риска развития осложнений при ИМ на фоне ХОБЛ.

#### Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ИМ в первые часы госпитализации наблюдается достоверное повышение уровня HSP70, что особенно выражено при наличии ХОБЛ, подъема сегмента ST на ЭКГ и при трансмуральном поражении миокарда с развитием левожелудочковой недостаточности.

2. По результатам оценки аннексин – V зависимого апоптоза мононуклеаров периферической крови установлено, что чем раньше был госпитализирован пациент от момента развития ИМ, особенно на фоне ХОБЛ, тем больше у него сохранялось жизнеспособных клеток, и тем меньше было клеток на ранней стадии апоптоза. Анализ содержания циркулирующих аннексин V - мононуклеаров в крови пациентов исследуемых групп в зависимости от глубины поражения миокарда выявил наибольшее количество клеток в стадии апоптоза с появлением клеток в стадии некроза при трансмуральном ИМ на фоне ХОБЛ.

3. Пациенты с ИМ+ХОБЛ имеют высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и неоптерина, особенно в течение первых 48 часов, что отражает выраженную системную воспалительную реакцию. Высокие уровни ИЛ-6 и неоптерина являются независимыми маркерами для повышенного риска возникновения трансмурального ИМ и развития осложнений.

4. Разработанная на основе метода бинарной логистической регрессии медико-статистическая модель позволяет прогнозировать на ранней стадии развитие осложнений при ИМ на фоне ХОБЛ.

#### Степень достоверности и апробация исследования

Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования

пациентов с использованием адекватных современных методов, статистического анализа, в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов. Степень их достоверности определяется дизайном одномоментного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности.

Материалы диссертации представлены на XIV национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019), IV Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 2019), IX Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Санкт-Петербург, 2019), XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2020) и на внутренних межкафедральных конференциях.

### Внедрение результатов исследования

В практику работы кардиологического отделения №2 ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани внедрена медико-статистическая модель индивидуального прогноза осложнений ИМ на фоне ХОБЛ. Теоретические положения диссертации используются в процессе обучения студентов и ординаторов на кафедрах госпитальной терапии и кардиологии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

### Личный вклад автора

Тема диссертационного исследования, цель, задачи исследования и методологические подходы сформулированы совместно с научным руководителем. Диссертантом осуществлен аналитический обзор литературных источников, патентно-информационный поиск. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторно-инструментальных

исследований. Формирование компьютерной базы данных, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации сформулированы автором. Автором были подготовлены научные публикации по результатам выполненной работы.

### Связь работы с планом научных исследований

Работа выполнена в рамках реализации комплексной научно-исследовательской работы (№ государственной регистрации АААА-А17-117102450025-4 от 24.10.2017).

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 2 научно-методических пособия и 9 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

### Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 21 таблицей, 21 рисунком и 2 клиническими примерами. Список литературы содержит 271 источник, из них 62 – отечественных и 209 – зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно - сосудистые заболевания

Понятие коморбидности первым в 1970 году ввел американский врач A.R. Feinstein: «коморбидность – это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или могущая появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента». При развитии нескольких патологических состояний у пациента отмечаются особенности клинического течения болезни, что все чаще признается проблемой во всем мире [196].

В настоящее время распространенность заболеваний, при которых развивается коморбидное состояние, в частности, на фоне ХОБЛ существенно увеличивается, причем часто это может привести к летальному исходу [50]. По данным ВОЗ, если в 2000 году около 3 млн смертей было связано с ХОБЛ [129], то, в соответствии с прогнозом, к 2020 году этот показатель значительно вырос, приблизившись к смертности от инсульта. ХОБЛ по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение большинства заболеваний [11; 52; 207].

Среди длинного списка сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у лиц с ХОБЛ, ССЗ, как правило, считаются наиболее значимыми. Учитывая, что ХОБЛ и некоторые ССЗ примерно одинаково распространены и имеют сходные факторы риска, эти заболевания часто наблюдаются у одного и того же пациента. Более 70% лиц в возрасте старше 65 лет имеют мультиморбидные заболевания, у значительной части которых, одно из них имеет сердечно-сосудистую природу [250]. Недавний метаанализ показал, что пациенты с ХОБЛ подвержены высокому риску развития ИБС [98].

Среди пациентов с ХОБЛ сосуществующие ССЗ неизменно связаны с более высокими показателями госпитализации, внутрибольничной смертности и повторной госпитализации в течение 30 дней, а также с увеличением продолжительности пребывания в стационаре [19; 188]. Кроме того, наличие ССЗ повышает риск и продолжительность частых обострений ХОБЛ [91; 256], а возникновение обострений ХОБЛ, в свою очередь, увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССЗ [68; 167].

Примечательно, что повторная госпитализация по поводу ХОБЛ стала сильным независимым фактором риска рецидива ИМ [218]. Типичный пациент с ХОБЛ с такой же вероятностью может умереть от сердечно-сосудистой причины, как и от респираторной [217]. В целом, наличие ХОБЛ увеличивает шансы развития ССЗ в 2,7 раза [219].

Проблема сочетания ИБС и ХОБЛ сложна, многообразна и до сих пор недостаточно изучена, хотя такое сочетание у пациента проявляется практически одновременно, утяжеляя течение и ускоряя темпы развития симптомов [98]. ХОБЛ следует рассматривать как фактор, повышающий риск развития ИБС в 2–3 раза, причем у пациентов с ХОБЛ старше 50 лет ИБС встречается значительно чаще, чем у более молодых [206].

Высокая распространенность ИБС связана с тяжестью эмфиземы при ХОБЛ [148]; при каждом падении ОФВ<sub>1</sub> на 10% смертность от ССЗ увеличивалась на 28% [68]. При хронической обструкции дыхательных путей развивается гипоксия, приводящая к увеличению потребности миокарда в кислороде, что приводит к ухудшению микроциркуляции, вследствие чего повышается порог болевой чувствительности с возникновением безболевой ишемии миокарда [36].

Часто манифестация ИБС у пациентов с ХОБЛ начинается с острого инфаркта миокарда. Одним из возможных последствий развития ИМ при ХОБЛ является то, что его распознавание задерживается или вообще пропускается [167]. В нескольких исследованиях сообщалось, что пациенты с ХОБЛ с меньшей вероятностью имеют типичную боль в груди, чем обычные пациенты, и чаще жалуются на одышку, атипичные боли и учащенное сердцебиение [68; 103]. В

одном исследовании ХОБЛ ассоциировалась с поздним проявлением ИМ > 12 ч после появления симптомов [116]. Отсроченная диагностика ИМ у пациентов с ХОБЛ из-за проявления атипичных симптомов и стирания клинической картины может привести к несвоевременному применению реперфузионной терапии и препаратов вторичной профилактики, что может увеличивать для них уровень риска смерти [216]. При анализе годовой летальности обнаружено, что причиной смерти при ХОБЛ в 85% случаев был повторный ИМ, опасность внезапной смерти у пациентов с ХОБЛ была также выше [68]. Признание недостаточности лечения ИМ у пациентов с ХОБЛ имеет важное значение, поскольку применение более активной терапевтической тактики дает возможность сократить разрыв в смертности между пациентами с ХОБЛ и без таковой [141].

Сведений о том, какие именно категории пациентов с ХОБЛ имеют наибольший риск развития ИМ и по какой причине, в литературе недостаточно. Известно лишь, что при обострении ХОБЛ увеличивается работа сердца, дыхательных мышц, усиливается активность симпатическо-адреналовой системы и сосудистого ремоделирования, из очага воспаления в системный кровоток происходит выброс провоспалительных цитокинов, что повышает риск развития ИМ [2]. Риск инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) был выше у пациентов с серьезным ограничением воздушного потока [218]. Убедительные сведения указывают на то, что в «стабильной» фазе ХОБЛ риск острого инфаркта миокарда увеличивается примерно в 2–3 раза по сравнению с контрольной популяцией без заболеваний легких, и это предполагает, что ХОБЛ следует рассматривать как более вероятный фактор риска ИМ, чем диабет или дислипидемия [246]. Более того, особый клинический и концептуальный интерес является результатом впечатляющей частоты, с которой нестабильность сердечных заболеваний и ИМ диагностируется именно у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Учитывая, что эти обострения представляют собой угрожающие для больного явления в естественном течении этой болезни, способные вызвать резкое ухудшение функции его легких, тесная взаимосвязь между обострением ХОБЛ и острыми коронарными событиями может стать

фатальной для больного. Помимо сложных физиологических механизмов, которые связывают сердце и легкие, клинические исследования указывают на то, что частота ОИМ значительно увеличивается в течение от 2 до 30 дней после обострения ХОБЛ [109; 241]. Таким образом, обострения ХОБЛ могут провоцировать развитие острого коронарного синдрома (ОКС).

Понимание патогенетических механизмов, которые связывают ХОБЛ и различные формы ССЗ, значительно улучшилось за последнее десятилетие [98; 219; 246]. Но, несмотря на широкое признание опасности присутствия ССЗ при ХОБЛ, по-прежнему широко распространено недостаточное внимание к диагностике и лечению ССЗ сопутствующих ХОБЛ. Медикаментозная терапия ХОБЛ может оказывать как положительное, так и потенциально неблагоприятное воздействие на ССЗ и наоборот. Учитывая взаимовлияние ССЗ и ХОБЛ, необходимо как можно раньше выявлять факторы риска ССЗ, своевременно и адекватно их лечить. Данная коморбидность представляет серьезную диагностическую и терапевтическую проблему, в решении которой существенная роль может принадлежать пониманию патофизиологических механизмов взаимоотношения ХОБЛ и ИБС. Таким образом, важно понять связь между этими болезнями и надлежащим образом управлять их динамикой для улучшения взаимного прогноза.

## 1.2. Роль белка теплового шока HSP70 в развитии коморбидной патологии

В последние десятилетия появилась информация, что в качестве ранних маркеров заболевания, прогнозирования их тяжести и характера течения, а также развития осложнений могут использоваться белки теплового шока. Установлено, что у людей белки теплового шока участвуют в патогенезе большого числа заболеваний [15; 16], в том числе ХОБЛ [136; 149; 247] и сердечно-сосудистых болезней [21; 267].

HSP - это группа внутриклеточных белков с одновременной внеклеточной экспрессией. HSP функционируют как молекулярные шапероны, выполняя свою

функцию только в связанном с другими молекулами состоянии, направляют новообразованные полипептиды через стадии складывания / разворачивания для достижения правильной функциональной конфигурации [114]. Основная роль HSP заключается в защите клеточных функций путем предотвращения необратимого повреждения белка, апоптоза, восстановления денатурированных белков, облегчения молекулярного трафика через внутриклеточные пути и имеет большое значение для клеточной функции, особенно при воздействии на клетки стрессовых условий [76]. Являясь иммунодоминантными молекулами, HSP стимулируют как естественную, так и обусловленную патологией иммунную реактивность [31]. Аутоиммунная реактивность, управляемая HSP, также может быть результатом усиления иммунного ответа на пептиды, образующиеся при повреждении ДНК клеток [23].

Впервые о семействе HSP заговорили в 1962 году, когда Ferruccio Ritossa обнаружил отечность хромосом слюны у дрозофилы и изменения в экспрессии генов в ответ на нагревание [213]. В 1974 году было показано повышение экспрессии генов, кодирующих указанные белки у дрозофилы после действия на мух стрессирующих факторов, таких как тепловой шок. Они были названы белками теплового шока, или HSP (от англ., heat shock proteins). Последующие исследования показали, что не только гипертермия активизирует эти белки. Аналогичные эффекты могут оказывать гипоксия, ишемия, реперфузия, энергодефицит, физическое напряжение, ацидоз, образование активных кислородных радикалов, то есть практически любые воздействия, инициирующие клеточный стресс. В этих условиях общий синтез белка снижается, а синтез HSP увеличивается за счет выхода его из поврежденных в результате стресса прерибосом в цитоплазму [187].

HSP сильно активируются в очагах воспаления и секретируются из стрессированных клеток во внеклеточное пространство [271]. Внутриклеточные HSP обладают преимущественно защитным действием как молекулярный шаперон. Напротив, внеклеточные HSP являются важными структурами, функционирующими как DAMP (от англ. Danger Associated Molecular Patterns) для иммунной системы, модулирующими секрецию провоспалительных цитокинов

[211]. В нормальных физиологических условиях синтез большинства HSP низкий. Однако, когда организмы переносят стресс, такой как тепловой шок и воспаление, повреждение белков увеличивается и определенные HSP индуцируются и экспрессируются в высоких уровнях [171].

HSP сгруппированы в различные семейства в соответствии с их молекулярным весом: а именно, семейства 110, 90, 70, 60, 40 кДа и низкомолекулярные (15-30 кДа). Хотя общей функцией всех подгрупп является клеточная стресспротекция, тканеспецифичность, их отдельные функции различны [31].

Уровни HSP коррелируют с циркулирующими уровнями С-реактивного белка и цитокинов. Цитокины могут увеличивать индукцию HSP и, наоборот, HSP могут снижать высвобождение цитокинов [195]. Различные ответы могут наблюдаться в экспрессии HSP в отношении цитокинов, например, нарастание ИЛ-6 увеличивает уровни HSP90, но снижает - HSP70 в мононуклеарных клетках периферической крови [76]. Имеются данные о продукции HSP в клетках дыхательных путей легких в ответ на хроническую гипоксию. Было показано повышение HSP70 и HSP90 в легочной ткани на фоне хронической гипоксии [162].

В семействе HSP белок теплового шока массой 70 кДа (HSP70) является наиболее консервативным и важным. Как внутриклеточный молекулярный шаперон, HSP70 помогает в большом диапазоне процессов сворачивания белков, позволяя им достичь правильной конфигурации, связывается с денатурированными белками, способствуя их деградации, и регулирует иммунные ответы для поддержания целостности клеток посредством АТФ-зависимых реакций [86]. Помимо того, что HSP 70 является внутриклеточным белком, он может высвобождаться из клеток пассивно после клеточного лизиса, то есть некротической смерти, и/или активно через неклассические трансмембранные пути [65]. Более того, внеклеточный HSP70 как «сигнал опасности» может активировать врожденную иммунную систему после воспаления или любого другого раздражителя [173]. HSP70 связывается с многочисленными поверхностными рецепторами, включая Toll-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4), сквенджер-

рецепторы (LOX-1, CD94) и рецепторы LDL-белка, которые все участвуют в провоспалительной реакции или связаны с эндоцитозом и фагоцитозом [242].

Предыдущие исследования показали, что повышенная экспрессия HSP70 может снизить повреждение тканей и повысить устойчивость клеток к различным стимулам, помогая восстанавливать поврежденные ткани при ССЗ [235]. В респираторной системе уровень HSP70 в сыворотке повышен у пациентов с ХОБЛ и астматиков, как маркер иммунной активации и клеточного повреждения [239]. HSP70 проявляет цитопротекторные эффекты в условиях повреждения легких, вызванного блеомицином, воспаления и фиброза [33]. Источники HSP70 в периферическом кровообращении до конца не выяснены. Тем не менее, различные жизнеспособные клетки как гемопоэтического (например, мононуклеарные клетки периферической крови), так и негемопоэтического происхождения (например, эпителиальные клетки) рассматриваются в качестве потенциальных кандидатов продуцентов белка [150].

#### 1.2.1. Патолофизиологическая роль белков теплового шока HSP 70 в развитии хронической обструктивной болезни легких

У пациентов с ХОБЛ в ряде исследований был выявлен повышенный уровень HSP. Причины усиления высвобождения HSP во внеклеточную среду: постоянная индукция воспалительных сигналов и активация внутриклеточных HSP из-за увеличения клеточного обновления [136]. Однако если в одних исследованиях показано, что в целом у пациентов с ХОБЛ повышается уровень HSP [136; 149], то в других, этого не обнаружено [247]. HSP могут происходить из периферических дыхательных путей, интерстициальных клеток легких или других органов [136; 94]. Различия между результатами исследования могут быть связаны с методологическими подходами и неоднородностью испытуемых (возраст, пол, индекс курения и респираторная функция). С другой стороны, HSP – это своего рода парадоксальные субстанции. Внутриклеточные HSP выполняют полезную и защитную функцию, а внеклеточные HSP являются сигнальными молекулами для

иммунной системы и оказывают модулирующее действие на секрецию провоспалительных цитокинов [102]. Тем не менее, проведенный протеомный анализ, примененный для определения маркеров патологии у пациентов с ХОБЛ, выявил, что уровни HSP70 и HSP27 в сыворотке крови можно расценивать, как потенциальные диагностические маркеры, которые могут указывать на тяжесть и динамику заболевания [136].

В исследовании, проведенном Dong J. et al. [110] было показано, что уровень HSP70 значительно увеличивался в периферических тканях легких у пациентов с ХОБЛ, причем больше у курильщиков. Кроме того, в легочной ткани пациентов с ХОБЛ была обнаружена повышенная экспрессия Hsp70 как в мРНК, так и на уровне концентрации самого белка. Уровни мРНК HSP70 отрицательно коррелировали с тяжестью заболевания. Во время хронического воспаления в дыхательных путях инфильтрация в них эффекторных клеток и другие патологические изменения вызывают сильную и длительную реакцию этих клеток на стресс, приводящую к усилению экспрессии HSP70. В других исследованиях сообщалось, что повышенный уровень HSP70 в крови был обнаружен у пациентов с ХОБЛ и беременных, страдающих астмой, и был достоверным маркером для диагностики и тяжести клинического течения этих воспалительных заболеваний дыхательных путей [239].

Было обнаружено, что HSP70 повышен в мокроте пациентов с ХОБЛ по сравнению, как со здоровыми курильщиками, так и с некурящими [150]. Напротив, в бронхиальной ткани пациентов с ХОБЛ выявлено более низкое количество иммунореактивных клеток, экспрессирующих HSP70 [251]. При исследовании экспрессии HSP70 в лейкоцитах пациентов с ХОБЛ было установлено, что она значительно снижена, особенно у курильщиков с ХОБЛ, а также и у здоровых курящих по сравнению с никогда не курящими людьми [221]. Сообщалось о положительных ассоциациях между экзогенным eHSP70 и цитокинами, а также другими маркерами воспаления в кровообращении [191], и было установлено наличие системного воспаления в группе пациентов с ХОБЛ [145]. Концентрация eHSP70 оценивалась в периферическом кровообращении пациентов с ХОБЛ в

исследованиях [101; 247], но с противоречивыми результатами по сравнению со здоровыми испытуемыми (повышенные или аналогичные значения). Потенциальная патогенетическая роль eHSP70 до сих пор остается довольно неопределенной. Однако она, по-видимому, связана с иммуномодулирующей функцией этих белков. Иммунные клетки могут распознавать eHSP70, который инициирует сигнальную трансдукцию и приводит к высвобождению ими цитокинов. В недавнем исследовании [144] было установлено, что пациенты с ХОБЛ имели повышенный уровень eHSP70 по сравнению как со здоровыми некурящими, так и со здоровыми курильщиками, однако различий между пациентами с ХОБЛ в зависимости от их статуса курения не было. При этом здоровые курильщики имели более высокие значения концентрации eHSP70 в плазме крови по сравнению со здоровыми некурящими лицами.

Таким образом, HSP70 можно рассматривать как потенциальный маркер воспаления и тяжести заболевания при ХОБЛ. Точная роль сывороточных HSP при ХОБЛ, определяющая эндогенные и экзогенные особенности триггерных механизмов, требует дальнейшего изучения.

### 1.2.2. Патологическая роль белков теплового шока HSP 70 в развитии сердечно - сосудистых заболеваний

Наиболее репрезентативными при сердечно-сосудистой патологии являются такие представители белков теплового шока, как HSP70. Члены семейства HSP70 способствуют репарации ДНК, участвуют в патогенезе атеросклероза и в качестве аутоантигена - в патогенезе гипертонии.

Основным фактором, вызывающим экспрессию HSP70, является ишемия. Даже кратковременная ишемия, индуцирующая накопление в сердце HSP70, значительно повышает устойчивость миокарда к последующей длительной ишемии, что, возможно, лежит в основе адаптации миокарда к повреждениям такого рода. На модели животных была показана обратная корреляция между

уровнем HSP70 и размером инфаркта. Кроме того, повышенная экспрессия HSP70 улучшала восстановление после ишемии на модели трансгенных мышей [259].

Несмотря на благотворное влияние на клетки миокарда, получены данные, что чрезмерно высокие концентрации внеклеточного HSP70 могут увеличить риск фибрилляции предсердий и смертности после операции на сердце [222].

Некоторые исследования показали, что повышение уровня HSP70 сопряжено с низким риском ССЗ, из чего логично следует вывод о протективной роли данного семейства белков относительно состояния сердечно-сосудистой системы [22; 203]. По мнению ряда исследователей, защита миокарда обусловлена повышением его устойчивости к воздействию гипоксии под влиянием именно экспрессии HSP70. В дополнение к уменьшению площади инфаркта, увеличение экспрессии HSP70 сопровождается оптимизацией реперфузии при ишемическом повреждении. В исследовании [193] показано, что активация HSP70 перед кардиоплегической ишемией улучшает последующее восстановление систолической и коронарной эндотелиальной функции.

Результаты же других исследователей диаметрально противоположны этим и демонстрируют участие eHSP70 в патогенезе и прогрессировании ССЗ [112; 267]. Стрессорное воздействие может сверхэкспрессировать HSP70 в сердце. Wei Y. и соавт. обосновали, что экспрессия HSP70 часто увеличивается в кардиомиоцитах вследствие аритмогенной, ишемической или дилатационной кардиомиопатии [254]. По-видимому, инфарктное сердце имеет меньшую продуктивную мощность в отношении HSP70, что может быть тесно связано с функциональным ухудшением его состояния и с неспособностью переносить дальнейшие повреждения [112].

Сообщения о роли HSP70 в развитии и прогрессировании атеросклероза противоречивы. Некоторые авторы считают, что сверхэкспрессию данного белка, обнаруживаемого, в том числе, в атеросклеротических бляшках, можно считать маркером прогрессирования процесса. Xu Q. et al. показали, что экзогенный HSP70 вызывает избыточную экспрессию молекул адгезии в мононуклеарных клетках периферической крови. Эти результаты, а также обнаружение прямой корреляции между уровнем HSP70 и клинической выраженностью атеросклеротического

процесса, позволяют предположить, что HSP70 способствует прогрессированию атеросклероза [260].

Rockley A. et al. [204; 205] показали, что циркулирующие уровни HSP70 ассоциированы с развитием атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией. В дальнейшем ими было продемонстрировано, что высокие уровни циркулирующих HSP70 коррелировали с увеличенным значением толщины сосудистой интимы.

Ghayour-Mobarhan M. et al. [128] в своей работе пришли к выводу, что титры антител к HSP60, HSP65 и HSP70 значительно выше у пациентов с дислипидемией. Эти данные указывают на связь между особенностями липидного метаболизма и иммунным ответом на HSP у субъектов с дислипидемией.

При прогрессирующих атеросклеротических поражениях HSP70 сверхэкспрессируется в нескольких типах клеток, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки и клетки гладких мышц. В ранних атеросклеротических поражениях, однако, только дендритные клетки, которые являются ключевыми клетками в иммунном ответе, сверхэкспрессируют HSP70 [89]. Интересно, что HSP70, которые чаще являются внутриклеточными, были также обнаружены в растворимой форме в плазме вместе со специфическими антителами против них, и предполагается корреляция между уровнями этих антител и тяжестью атеросклероза [204].

В нескольких исследованиях изучалась связь между уровнями HSP70 и риском развития ИБС. Так, Zhu et al. сообщали, что уровни HSP70 были выше у пациентов без ИБС, чем у пациентов с ИБС и обратно пропорциональны степени атеросклероза. В этом исследовании случаи ИБС были определены как наличие стеноза коронарных сосудов  $\geq 50\%$ , а в контрольные группы были включены пациенты лишь с болью в груди [270]. Другие исследования также показали, что повышение уровня HSP70 было связано с низким риском ССЗ [203].

В то же время в исследовании Zhang X. et al. было продемонстрировано, что уровни HSP70 у пациентов с ИБС, ОКС и стабильной стенокардией были статистически выше, чем в контроле, а уровни HSP70 были значительно выше при

ОКС по сравнению со стенокардией. После корректировки традиционных факторов риска ИБС с помощью множественного регрессионного анализа было показано, что повышенный уровень HSP70 был ассоциирован с более чем с пятикратным увеличением риска ОКС по сравнению с субъектами с низкими уровнями HSP70. Авторами был сделан вывод, что при повышении уровня HSP70 повышается риск и тяжесть ОКС [267].

Кроме того, при обследовании 3415 пациентов с ИБС, перенесших катетеризацию сердца, повышенные уровни HSP70 коррелировали с повышенным риском сердечной смерти [113]. В другом исследовании концентрация HSP70 в сыворотке была значительно выше у пациентов, обращавшихся к коронарной ангиографии, но без признаков ИБС. Это также поддерживает предположение, что HSP влияют на прогрессирование ССЗ [260].

Dybdahl B. et al. продемонстрировали повышенные концентрации HSP70 в сыворотке крови у пациентов с ИМ по сравнению с больными стенокардией. Пиковые концентрации HSP70 в сыворотке крови коррелировали как с маркерами некроза миокарда, так и с провоспалительными маркерами. Наконец, у пациентов с ИМ концентрация HSP70 в сыворотке крови повышалась и снижалась быстрее, чем другие маркеры некроза миокарда. Было показано, что в первые сутки после развития ИМ у пациентов с недостаточностью выброса левого желудочка отмечалось более высокая концентрация HSP70 в сыворотке крови, что косвенно подтверждает связь концентрации HSP70 с размером инфаркта [112]. Можно предположить, что концентрация HSP70 в сыворотке крови при ИМ, скорее всего, отражает концентрацию HSP70 в сердце.

Кроме своей известной функции во внутриклеточных процессах HSP70 может активировать иммунную систему и играть роль и в местных воспалительных реакциях после развития ИМ [185].

Shin Y.O. et al. обнаружили, что кардиореабилитационная терапия и лечение статинами снижают титры антител к HSP70 у пациентов с ИБС [228].

Таким образом, молекула HSP70 участвует в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, и ее изучение представляет значительный интерес. Существенный

вклад в этот процесс может внести изучение роли этих белков в процессах апоптоза и некробиоза кардиомиоцитов. Функциональное многообразие этого класса белков делает данный процесс непростым и многозадачным. Выявление закономерностей изменения уровня HSP70 может служить прогностическим признаком характера и тяжести течения инфаркта миокарда как в виде мононозологии, так и на коморбидном фоне.

### 1.3. Роль апоптоза при коморбидной патологии

Апоптоз, форма запрограммированной гибели клеток, представляет собой строго регулируемый и энергозатратный процесс, посредством которого активация специфических сигнальных каскадов приводит к гибели клетки. Апоптоз играет важную роль в различных физиологических процессах, включая эмбриогенез, гомеостаз и старение [244]. Первоначально апоптоз был обнаружен на основе морфологических изменений клеток, которые регистрировались в течении 1-3 часов [78]. Впоследствии морфологические признаки апоптоза были дополнены метаболическими критериями, в частности, фрагментацией ДНК и ее разделением между нуклеосомами.

Процесс апоптоза отличается большим разнообразием клеточных механизмов, которые могут включаться как под действием различных стрессовых факторов (температура, токсические агенты, гипоксия, свободные радикалы), так и через систему рецептор/лиганд [27].

Апоптоз может быть инициирован двумя основными путями: внешним, опосредованным рецептором смерти, и внутренним или митохондриальным. Оба сходятся на терминальном пути. Внешний путь инициируется после того, как апоптотический лиганд связывается со своим рецептором смерти. Эффективность этих лигандов для индукции гибели зависит от типа клетки [164]. В результате индукции апоптоза по мембранному пути происходит перераспределение фосфодетилсерина (ФС) между внутренней и наружной поверхностью цитоплазматической мембраны с активацией каспазы-8, которая в свою очередь

активирует эффекторные каспазы и запускает терминальную фазу апоптотического каскада [157].

Внутренний путь инициируется широким спектром стимулов, не опосредованных рецепторами (например, лишение факторов роста, гипоксия, окислительный стресс, повреждение ДНК, токсины), что приводит к изменениям проницаемости митохондриальной мембраны. После выхода из митохондрий цитохром С вместе с Аraf-1 и прокаспазой-9 образует апоптосому, что приводит к активации каспазы-9. Затем каспаза-9 активирует эффекторные каспазы, такие как каспаза-3. Основными регуляторами пути митохондриального апоптоза являются белки семейства Bcl-2. Семейство Bcl-2 состоит как из антиапоптотических, так и из проапоптотических членов [164]. Проапоптотические - высвобождаются из митохондрий и перемещаются в ядро клетки, где вызывают фрагментацию ДНК, независимо от активации каспаз [240]. Терминальный путь апоптоза является общим как для внешнего, так и для внутреннего пути. Активация исполнительных каспаз приводит к деградации клеточных компонентов. Эти события включают потерю межклеточных соединений, сжатие клеток, конденсацию и маргинацию хроматина, пикноз и фрагментацию ядра, образование пузырей на мембране и распад клетки на заключенные в мембрану пузырьки (апоптотические тельца), которые затем фагоцитируются, минуя развитие воспалительной реакции [66]. Таким образом, развитие апоптоза состоит из трех основных стадий: индукция, активация и гибель [62].

На ранних стадиях апоптоза целостность клеточной мембраны сохраняется, но происходит перемещение мембранных фосфолипидов. Если в норме молекулы ФС экспрессируются на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны [117], то их перемещение (экстернация) на внешнюю поверхность является одним из наиболее характерных признаков апоптоза. Затем апоптотические клетки фагоцитируются без развития воспаления [189; 232].

На внутренней поверхности цитоплазматической мембраны экспрессируются также фосфолипидсвязывающие белки – аннексины, которые выполняют сигнальную функцию, в частности, аннексин V связывая

протеинкиназу С, модулирует ее активность. Аннексин V в большом количестве образуется в эндотелии и его увеличение в крови связано с повреждением эндотелиоцитов [160]. Впервые Fadok V. и соавт. показали, что аннексин V, образуя высокоаффинный комплекс с ФС, способен переносить его на клеточную поверхность [117], тем самым ингибируя прокоагулянтную и провоспалительную активность клетки. Было показано, что появление молекул ФС на поверхности апоптотических клеток связано со снижением их мембранного потенциала [158]. Высокая аффинность аннексина V к апоптотическим клеткам позволила считать его неспецифическим маркером апоптоза [127]. Было высказано предположение, что аннексин V может иметь клиническое применение у пациентов для мониторинга апоптоза в «живом» изображении [159]. Для изучения апоптоза в настоящее время наиболее часто используют такие маркеры как: аннексин V и Vcl-2 (B-cell lymphoma 2) [7; 177].

Актуальность изучения апоптоза определяется взаимосвязью нарушений регуляции его процессов с большинством известных заболеваний, так если при одних из них отмечается снижение числа апоптотических лимфоцитов в крови [51], то при других, наоборот, выявлен усиленный апоптоз [43], что вносит вклад в патогенез заболеваний.

### 1.3.1. Апоптоз при хронической обструктивной болезни легких

При ХОБЛ наблюдается повышенный уровень окислительного стресса, повышение протеолитических процессов вследствие недостаточности антипротеаз, что приводит к разрушению паренхимы легких [55]. Было высказано предположение, что апоптоз структурных клеток легких, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки, усиливается, что может способствовать патогенезу ХОБЛ [106]. Считается, что апоптоз необходим для поддержания гомеостатической пластичности легких [168]. Kasahara et al. [156] сообщили об усилении апоптоза эндотелиальных и эпителиальных клеток в образцах легких пациентов с эмфиземой по сравнению с нормальными легкими. Кроме того, Imai et

al. [152] исследовали апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток, эндотелиоцитов и фибробластов легочной ткани у пациентов с эмфиземой и обнаружили их повышенный апоптоз в эмфизематозных областях легких. Интересно, что, хотя эти авторы также наблюдали повышенную пролиферацию клеток, это не коррелировало с апоптозом. Они пришли к выводу, что, хотя апоптоз и пролиферация клеток увеличиваются во время эмфиземы, они не находятся в равновесии, что способствует уменьшению площади поверхности легких. Точно так же сообщалось, что кубовидный эпителий фиброзного легкого, выделенный от пациентов с ХОБЛ, содержал как умирающие, так и пролиферирующие клетки [125]. Calabrese et al. [92] наблюдали повышенный апоптоз в эмфизематозных легких по сравнению с интактными, индекс пролиферации в них был одинаковым в обоих случаях. В совокупности эти исследования указывают на повышенное обновление альвеолярных эпителиоцитов при эмфиземе по сравнению с интактными легкими, так было продемонстрировано Yokohori et al. [265], независимо от того, наблюдается ли увеличение индекса пролиферации клеток или нет.

Табачный дым содержит множество химических веществ, которые контактируя с эпителиальными клетками легких и непосредственно их повреждают [266]. В дополнение к эпителиальным клеткам эндотелиальные клетки также являются клетками, задействованными в процесс эмфиземы, индуцированной дымом табака, поскольку его летучие компоненты, такие как альдегид и акролеин, могут непосредственно проникать в кровеносные сосуды, вызывая повреждение эндотелиальных клеток [252; 163]. Апоптоз этих клеток является одним из факторов, способствующих развитию эмфиземы легких [125]. Hodge S. et al. [146] при изучении уровня апоптоза в эпителиальных клетках дыхательных путей и лимфоцитах бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков и некурящих лиц с ХОБЛ не обнаружили различий между пациентами с ХОБЛ в зависимости от статуса курения, хотя по сравнению с некурящими здоровыми лицами, как Hodge S. et al. как и Comer D.M. et al. [100] отмечают существенное повышение интенсивности апоптоза при ХОБЛ. Эти же результаты были подтверждены и другими

исследователями [132; 143]. В исследовании Majo J. et al. [181] не было обнаружено различия между апоптозом клеток альвеолярной стенки легких у курильщиков без эмфиземы по сравнению с курильщиками с эмфиземой, а апоптотический индекс увеличивался с увеличением числа выкуренных сигарет в год у эмфизематозных курильщиков. Исследования *in vitro* линии клеток бронхиального эпителия показали, что экстракт табачного дыма уже в низких концентрациях индуцирует их апоптоз, тогда как более высокие его дозы приводят к некрозу клеток [233]. Важно отметить, что апоптоз сохраняется у пациентов с ХОБЛ и после прекращения курения, то есть не только альвеолярные эпителиальные клетки, но и эпителиальные клетки крупных дыхательных путей, таких как бронхи, находятся в состоянии повышенного апоптоза, следовательно, курение оказывает серьезное влияние на апоптоз клеток дыхательных путей на всех уровнях [142].

Альвеолярные макрофаги у пациентов с ХОБЛ менее эффективны в фагоцитозе апоптотических эпителиоцитов дыхательных путей по сравнению с контролем [130]. Это может быть следствием наличия увеличения числа нейтрофилов у таких пациентов [54]. Известно, что эластаза нейтрофилов расщепляет фосфатидилсериновый рецептор на макрофагах, что приводит к нарушению процесса удаления апоптотических клеток и хронизации воспаления [249].

Pletz et al [202] оценили апоптоз нейтрофилов периферической крови у пациентов с ХОБЛ во время обострения и обнаружили его снижение. Скорость апоптоза во время выздоровления постепенно увеличивалась. Частота апоптоза у здоровых добровольцев была значительно выше, чем у пациентов с ХОБЛ при их поступлении в клинику, но достоверного различия в скорости апоптоза между контрольной группой и пациентами с ХОБЛ не было при их выписке. Noguera et al. [192] свидетельствуют, что апоптоз нейтрофилов периферической крови у пациентов со стабильным течением ХОБЛ происходит со скоростью, аналогичной таковой у здоровых и у курильщиков с нормальной функцией легких. При использовании метода проточной цитометрии при ХОБЛ наблюдалась незначительная тенденция к снижению апоптоза нейтрофилов [100].

Рассмотренные исследования показывают, что апоптоз может играть значительную роль в патогенезе ХОБЛ наряду с окислительным стрессом, протеазно–антипротеазным дисбалансом и генетической восприимчивостью. Течение ХОБЛ не улучшается даже после прекращения курения. Эти исследования свидетельствуют об активации многоуровневых апоптотических регуляторных механизмов при ХОБЛ, что также может усложнять протекание защитной реакции легких на повреждение. Выяснение связи между апоптозом и патогенезом ХОБЛ в дальнейшем поможет усовершенствовать новые стратегии терапии этого широко распространенного и часто тяжелого заболевания.

### 1.3.2. Апоптоз при сердечно - сосудистых заболеваниях

Апоптоз является ключевым процессом в сердечно-сосудистой системе в норме и при ее адаптации к постоянно меняющимся требованиям среды (например, стрессу, физическим нагрузкам) [255]. Более того, апоптоз оказался важным признаком не только острых сердечно-сосудистых состояний, но также характерен и для хронических ССЗ, в прогрессировании ХСН, при которых изучение апоптотических маркеров имеет важное прогностическое значение [9; 30; 38; 53; 60; 61; 131; 177; 238]. Потеря кардиомиоцитов при гипоксии может быть следствием апоптоза части кардиомиоцитов, что не только снижает сократительную способность миокарда [88], но и приводит к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) с развитием заместительного фиброза и к хронической сердечной недостаточности (ХСН) [229] особенно у больных с идиопатическими кардиомиопатиями [35].

В условиях ремоделирования гипертрофированного миокарда активация апоптоза идет по лизосомальному пути, о чем свидетельствует повышенное количество лизосом в кардиомиоцитах желудочков [215], нарушение проницаемости лизосомальных мембран с выходом протеолитических ферментов [164] и большее количество кардиомиоцитов, содержащих деградированную ДНК [119].

Индукция апоптоза миокарда при острой и хронической сердечной недостаточности, ИБС, когда отмечается уменьшение кровоснабжения, в значительной степени идет по пути, опосредованном рецептором «смерти» [30; 118]. У пациентов с ОИМ пусковым механизмом гибели кардиомиоцитов является их апоптоз [238], что вносит значительный вклад в повреждение миокарда и участвует в процессе последующего ремоделирования ЛЖ и развития сердечной недостаточности [4; 9; 59]. При анализе образцов миокарда, полученных от больных, умерших от ИМ, было продемонстрировано, что кардиомиоциты подвергаются как некрозу, так и в большинстве случаев апоптозу [223]. Fliss H. и Gattinger D. [120] показали, что апоптоз, сопровождающий постоянную ишемию, проявляется исключительно в ишемическом миокарде, а не в пограничных или отдаленных от ишемии регионах сердца. В других исследованиях апоптотические миоциты были замечены как в пограничных зонах недавнего инфаркта [38; 64], так и в «отдаленных от ишемии» областях [172]. Долгосрочный прогноз после ИМ с подъемом сегмента ST зависит от размера инфаркта и реперфузионного повреждения [133]. А размер инфаркта обусловлен общим временем ишемии, наличием и степенью коллатерализации, а также развитием микрососудистой обструкции [200; 184]. Кроме того, в регуляции апоптоза при ИМ участвует TNF- $\alpha$  [37; 84; 151], который оказывает двойное действие на сердце в зависимости от его концентрации и типа рецептора. Низкая доза TNF- $\alpha$  улучшает функцию миокарда, а высокая - увеличивает его повреждение после ишемии и реперфузии [71].

При ОКС наблюдается усиление апоптоза эндотелия [8; 9]. В результате исследования [53] установлено у больных нестабильной стенокардией (НС) и ИМ достоверное снижение по сравнению с контролем количества жизнеспособных мононуклеаров и активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, мигрировавших в миокард. Также показано достоверное увеличение количества CD95 + (Fas) рецептора на лимфоцитах периферической крови у больных с ИМ по сравнению с пациентами с НС, что расценивается как ключевой механизм, опосредующий апоптоз.

В различных исследованиях пытались определить чувствительный апоптотический маркер, связанный с размером инфаркта. Так, в экспериментальных исследованиях стимулирующий апоптоз фактор (Fas) описывается как критический медиатор апоптоза кардиомиоцитов во время ишемического / реперфузионного повреждения [172]. Однако уровни растворимого рецептора Fas (FasR) и лиганда Fas (FasL), измеренные у пациентов с различными формами ИБС, дали довольно противоречивые результаты. В одном исследовании уровни FasR не коррелировали с размером инфаркта, дисфункцией ЛЖ или прогнозом [240]. А в другом - было показано, что повышенные уровни TNF- $\alpha$  и его рецепторов у пациентов с ИМ могут предсказывать размер инфаркта, дисфункцию ЛЖ и прогноз [186]. Экспериментальные исследования показывают, что специфическая для сердца сверхэкспрессия Bcl-2 значительно уменьшает размер инфаркта и коррелирует со снижением апоптоза кардиомиоцитов [99]. Самой важной каспазой терминального пути апоптоза является каспаза-3. Было показано, что подавление каспазы-3 уменьшало размер инфаркта, снижало апоптотический индекс кардиомиоцитов и улучшало функцию сердца в экспериментальной модели с ИМ [176].

Было обнаружено, что после ишемического события кардиомиоциты экспрессируют ФС на своей клеточной поверхности в течение как минимум 6 часов. Введение экзогенного аннексина V привело к цитоплазматической интернализации и восстановлению асимметрии сарколеммального ФС без участия оставшихся экстернализованных ФС, тем самым обращая вспять апоптотический процесс [159].

Таким образом, несмотря на то, что в мире проводятся исследования, демонстрирующие диагностическое и прогностическое значение изменения уровня аннексина V у пациентов с различными ССЗ [30; 225], сведения о содержании уровня аннексин-V-связанных апоптотических клеток в периферической крови у пациентов ИМ+ХОБЛ малочисленны и противоречивы. Многочисленные исследования показывают, что апоптоз может вызывать гибель клеток кардиомиоцитов после инфаркта миокарда. В то же время точные механизмы

апоптоза в сердце не известны, и интерпретация исследований несколько затруднена из-за различных методов, используемых для определения апоптоза.

#### 1.4. Роль цитокинов и неоптерина в коморбидной сердечно-сосудистой патологии на фоне хронической обструктивной болезни легких

Цитокины - низкомолекулярные гормоноподобные белки, обеспечивающие передачу сигналов между клетками с помощью высокоспецифичных мембранных рецепторов. Функции цитокинов в организме многогранны. В целом их деятельность можно охарактеризовать как обеспечение взаимодействия между клетками и системами как в нормально протекающих функциях организма, так и в регуляции воспалительных, аутоиммунных реакций, процессов восстановления поврежденных тканей, согласованности реакций всех систем организма.

Поскольку цитокины являются основными регуляторами воспалительной реакции, их активность вовлечена во многих клинических ситуациях, в том числе при ХОБЛ и ИБС [50; 58; 263].

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим ограничением выдыхаемого воздуха в результате аномальной воспалительной реакции на вредные частицы или газы [135]. Первоначальный воспалительный ответ на повреждение от вредных частиц или газов характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и повышенным уровнем цитокинов. Воспаление, которое развивается, не ограничивается легкими. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов коррелирует с тяжестью ХОБЛ и, как полагают, способствует формированию системных сопутствующих заболеваний, связанных с ХОБЛ, в частности, ССЗ. При ХОБЛ даже в период ремиссии отмечается нарушение регуляторной функции цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса в дыхательных путях [90; 97]. Определение продукции цитокинов при ХОБЛ позволяет установить не только активность воспалительного процесса, но и фенотип патологии (нейтрофильный фенотип ХОБЛ,

эозинофильный фенотип ХОБЛ), что помогает в определении выбора и продолжительности необходимой терапии [49; 90].

Сердечно-сосудистые заболевания классически считались метаболическими, а не воспалительными заболеваниями, при которых изменения в метаболизме липидов и глюкозы связаны с прогрессированием ИБС и нарушением его функции. Однако, было показано, что развитие и прогрессирование у человека атеросклеротических бляшек, основной причины ССЗ, тесно связано с хронической активацией иммунной системы [263], и высвобождением различных провоспалительных цитокинов, которые, среди прочего, облегчают миграцию иммунных клеток внутрь бляшки и способствуют ее дестабилизации [67; 115], что связано с патологическими сердечно-сосудистыми изменениями [155]. Разрушение коронарной бляшки с последующей агрегацией тромбоцитов и тромбозом является наиболее важным механизмом, посредством которого атеросклероз приводит к ОКС, нестабильной стенокардии, ИМ и внезапной сердечной смерти [209]. Существуют убедительные доказательства того, что воспалительный процесс связан с патогенезом ИМ. Местные воспалительные клетки могут генерировать и высвобождать цитокины, активирующие эндотелий, трансформируя его природные антиадгезивные и антикоагулянтные свойства. Кроме того, провоспалительные цитокины снижают синтез матрикса и увеличивают его деградацию, способствуя разрыву бляшки [34; 111].

Усиление активности цитокинов отражает классическую воспалительную реакцию на повреждение миокарда вовремя его острого инфаркта [69; 194]. Уровни различных цитокинов значительно увеличиваются у пациентов во время развития ОКС [139], особенно у пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания, с подъемом на ЭКГ сегмента ST [67; 226]. Все это диктует необходимость противовоспалительных принципов лечения пациентов с ОКС [75].

Цитокины являются «вестниками» воспалительного ответа, и, хотя они не являются частью системы биомаркеров, обычно измеряемых при ХОБЛ и ИБС, вполне вероятно, что их оценка может играть роль в стратификации пациентов с коморбидной патологией и прогнозировании у них осложнений. При ХОБЛ и ИБС

было измерено несколько биомаркеров, которые связаны с их патофизиологией и воспалительными или деструктивными процессами [97; 194; 243]. Среди них нет цитокинов, динамика которых могла бы улучшить стратификацию риска по сравнению с доступными в настоящее время биомаркерами (т.е. натрийуретическим пептидом, СРБ и тропонином). В исследовании Novo G. et al. [194] авторы не выявили ни одного воспалительного цитокина, способного прогнозировать нежелательные явления в течение длительного периода наблюдения, в то время как повышение уровня более 13 цитокинов было предложено для стратификации риска ИБС. В то же время было показано, что уровни ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и СРБ могут предсказать начало бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [121; 209; 210].

Проатерогенные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, секретируются макрофагами, лимфоцитами, естественными клетками-киллерами и клетками гладких мышц сосудов. TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 влияют почти на все клетки, участвующие в атерогенезе, способствуя экспрессии других цитокинов, молекул адгезии, а также миграции и митогенезу гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток [170; 243; 258; 263]. Повышенные концентрации в плазме таких биомаркеров, как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 считаются характерными для СН [154; 179]. Раннее повышение значения ИЛ-6 у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST коррелировало с ремоделированием желудочков, сердечной недостаточностью и внезапной смертью, с большим размером инфаркта и снижением сердечной функции через 4 месяца [70; 134; 226] и может рассматриваться как прогностический показатель сердечно-сосудистых событий [153].

Необходимо получить как можно больше доказательств роли цитокинов в развитии воспаления при ИМ особенно на фоне ХОБЛ, чтобы, синтезируя все эти параметры, тем самым уменьшить риск возможных осложнений.

#### 1.4.1. Роль неоптерина при кардиально – респираторной коморбидности

Неоптерин - это катаболический продукт гуанозинтрифосфата (ГТФ), пуринового нуклеотида. Неоптерин принадлежит к химической группе, известной как птеридины и является индикатором активации макрофагов [230]. Он синтезируется активированными моноцитами, макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками при стимуляции  $\gamma$ -интерфероном и, в меньшей степени,  $\alpha$  и  $\beta$  интерферонами, причем его высвобождение усиливается фактором некроза опухоли [201]. Неоптерин служит маркером системной иммунной активации. Неоптерин является важным маркером ИБС и определен как фактор риска острых респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ [269]. Это также полезный маркер окислительного стресса, выраженность которого быстро реагирует на иммунологическую стимуляцию [245].

При изучении роли неоптерина у пациентов с ХОБЛ было показано, что средние значения его концентрации в крови и мокроте у этих пациентов были значительно выше соответствующих параметров в образцах контрольной группы [74; 138; 269]. Также обнаружена значимая положительная корреляция между тяжестью ХОБЛ и уровнями неоптерина в сыворотке и мокроте [138]. N. Takabatake с коллегами [237] при оценке уровней циркулирующих  $\gamma$ -IFN, растворимых рецепторов ИЛ-2 (sIL2R), неоптерина и растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) у 35 клинически стабильных пациентов с ХОБЛ и у 22 здоровых лиц обнаружили, что уровни sIL-2R, неоптерина и sICAM-1, но не  $\gamma$ -IFN были значительно выше у пациентов с ХОБЛ, чем в контроле. Warwick et al. [253] выявили, что среди пациентов с ХОБЛ уровни неоптерина были значительно увеличены в индуцированном супернатанте мокроты.

В зависимости от статуса курения было установлено, что у курильщиков средние значения уровня неоптерина в сыворотке и мокроте превышали аналогичные у бывших курильщиков и у некурящих [138]. Другие исследователи показали аналогичные результаты, обнаружив сильную корреляцию между неоптеринем и обеими группами [74].

С одной стороны, определение неоптерина может рассматриваться как косвенный маркер степени иммунологически индуцированного окислительного стресса [182]. С другой - было продемонстрировано, что производные неоптерина индуцируют или усиливают апоптоз [245]. Эти данные свидетельствуют об особой роли неоптерина в патогенезе ХОБЛ.

При изучении возможной роли сывороточного неоптерина и ИЛ-6 в качестве биомаркеров ХОБЛ было установлено, что уровни неоптерина в сыворотке у пациентов с ХОБЛ были значительно выше контрольных значений [269]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что неоптерин можно рассматривать как неспецифический биомаркер воспалительного процесса при ХОБЛ, в то время как ИЛ-6 является маркером только на ранней стадии заболевания.

Хорошо известно, что иммунная система активируется на ранней стадии ишемии и некроза миокарда при ИМ, этот процесс рассматривается как инициатор репаративных проявлений в миокарде [268]. Было подчеркнуто, что ранняя инфильтрация большим количеством воспалительных клеток, главным образом нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, в область ИМ патогенетически важна [257]. Этот клеточный иммунный ответ и последующая воспалительная реакция считаются основным фактором, способствующим неблагоприятному постинфарктному ремоделированию ЛЖ. Повышение уровня неоптерина можно отнести к неблагоприятным факторам повреждения миокарда [104]. Сообщалось о связи между неоптеринем и прогрессированием или нестабильностью атеросклеротической бляшки [230]. Неоптерин индуцирует апоптоз, являющийся одним из механизмов нарушения сократительной способности миокарда [85], стимулирует синтез оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов.

Исследования показали связь между атеросклерозом и неоптеринем, уровень которого коррелировал со степенью склерозирования сонных артерий [198], окклюзией периферических сосудов [96] и был значительно выше у женщин с НС, чем у женщин со стабильной хронической стенокардией [126], что позволяет предположить, что неоптерин может быть достоверным маркером активности

атеросклеротического процесса у женщин. Концентрации в плазме крови неоптерина, являющегося специфическим маркером индукции моноцитов скорее всего, происходят вследствие активации иммунной системы, связанной с атерогенным процессом, а также с воспалительными механизмами, которые приводят к сердечной недостаточности и острым коронарным событиям [104]. Гиперпродукция неоптерина особенно характерна для застойной СН, являющейся исходом различных ССЗ. Так установлена прямая корреляция уровней неоптерина с функциональным классом СН и обратная - с показателями состоятельности миокарда ЛЖ [32]. У больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса увеличение уровня неоптерина было связано с утяжелением функционального класса и ухудшением параметров сердечной функции [261]. У больных с ХСН при прогрессировании нарушения функции и структуры ЛЖ увеличивалось содержание неоптерина как в плазме крови [95], так и моче [227]. Была обнаружена связь между уровнем неоптерина и нарушением фракции выброса ЛЖ у лиц, переживших ИМ [261]. Интересно, что на неоптерин влияет даже наличие артериальной гипертензии и почечной недостаточности, поскольку их уровни выше у пациентов с этими заболеваниями [82].

При изучении взаимосвязи уровней шести биомаркеров с заболеванием периферических артерий было установлено, что по сравнению с другими биомаркерами значение неоптерина значительно выше, и он обладает самыми сильными диагностическими характеристиками, указывающими на риск развития заболевания [96].

Повышенные уровни неоптерина характерны и для пациентов ИБС, причем независимо от распространения и тяжести болезни они могут предсказывать смерть от сердечно-сосудистых причин [72]. Этот вывод согласуется с результатами исследований [208], что в целом указывает на то, что повышенные концентрации неоптерина являются маркером активности распада атероматозных бляшек, а не просто оценкой анатомической степени распространенности ИБС. Кроме того, с использованием ангиографии было показано, что повышенные концентрации неоптерина в крови могут быть независимо ассоциированы с быстрым

прогрессированием стеноза коронарной артерии у пациентов со стабильной хронической стенокардией [73].

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что уровень неоптерина в сыворотке повышен у пациентов с ИМ [24; 108], достигая максимальных значений к третьим суткам от начала болезни [261]. У пациентов с ИМ с осложненным течением заболевания определяются более выраженные изменения напряженности клеточного звена иммунитета в виде активации таких провоспалительных факторов как ИЛ-6 и неоптерин [24], оценка которых может стать надежными независимыми предикторами госпитальных осложнений у больных с ИМ.

Таким образом, в патогенезе острых коронарных синдромов задействованы изменения апоптоза, активация системы шаперонов (HSP) и растворимых провоспалительных факторов, изучение взаимодействия которых в клинике перспективно для оценки и прогнозирования течения ОКС.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования и групп наблюдения

Диссертационное исследование по плану научных исследований ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выполнено на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета – в кардиологическом отделении №2 регионального сосудистого центра ГБУЗ АО Александромариинской областной клинической больницы.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 6 ноября 2018, протокол №5). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. Динамическое наблюдение за пациентами, их комплексное лабораторно-инструментальное обследование осуществлялось в условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ АО Александромариинской областной клинической больницы в период 2017 - 2019 гг. Пациенты были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей. Медиана возраста обследованных лиц составила 52,8 [45,8; 60,2] года.

Группа контроля сформирована из 30 лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в 2018-2019 гг. согласно приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с пациентами.

## 2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 65 пациентов: у 37 из них ИМ + ХОБЛ, у 28 – ИМ без ХОБЛ.

Основная группа формировалась на основании критериев включения пациентов в исследование и критериев исключения. Критериями включения являлись наличие у пациентов документированного инфаркта миокарда и сывороточными маркерами некроза, верифицированного диагноза ХОБЛ, возраст до 60 лет, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, больных с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), диагностированными онкологическими заболеваниями, любыми инфекционными заболеваниями; обострениями хронических заболеваний.

Диагноз ХОБЛ с определением стадии заболевания устанавливался по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [3], на основании жалоб на хронический кашель с мокротой, одышку, наличия факторов риска в анамнезе и результатов исследования функции внешнего дыхания (постбронходилатационное отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70%). У 70% пациентов с ХОБЛ отмечалась тяжелая степень заболевания. Средняя длительность ХОБЛ – 13,9 [4; 19] года. Средний индекс массы тела пациентов составил 28,2 [23; 29] кг/м<sup>2</sup>. Доля курящих лиц на период обследования составила 87,8%. Анамнез курения имелся у 100% пациентов. Средний индекс курения составил 34,6 [12; 48] пачка-лет. В 96% случаев наблюдаемыми были мужчины и 4 % с длительным анамнезом курения до момента исследования. Средний возраст обследованных больных составил 52,9 [44; 59] года. Средний возраст мужчин составил 57,7 [50; 60] года, женщин – 60,0 [48; 58] года.

По данным амбулаторных карт пациентов с ХОБЛ диагноз был верифицирован ранее (КТ, спирометрия). Пациенты состояли на учете у пульмонолога. У 37 пациентов с ХОБЛ диагностировалась 2 – 3 степень бронхообструкции по GOLD. У всех пациентов выявлен смешанный фенотип ХОБЛ (бронхитический + эмфизематозный). Эозинофильный фенотип считался критерием исключения. Пациенты на догоспитальном этапе в стадии «стабильного течения» ХОБЛ получали Спиолто Респимат картриджи раствора для ингаляции 2,5+ 2,5 мкг, другая часть пациентов - тиотропия бромид, препарат «Спирива» фирмы (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинированном препарате (Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5) 2 вдоха 2 раза в день.

Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических рекомендаций «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» Европейского общества кардиологов (2018). Инфаркт миокарда развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ. Постановка диагноза и лечение острого инфаркта миокарда осуществлялось по общепризнанным стандартам специализированной медицинской помощи при остром инфаркте. На 7-й день лечения всем пациентам с респираторными симптомами ХОБЛ проводили спирометрию. Пациенты с ИМ были распределены на группы в зависимости от:

1. наличия коморбидного состояния (ХОБЛ+ИМ) или отсутствия такового – только ИМ (ИМ без ХОБЛ); внутри вышеуказанных групп пациентов были подразделены в зависимости от наличия: подъема сегмента ST (ИМпST). Среди пациентов ИМпST выявлялся у 14 человек (50%), ИМ без подъема ST – у 14 (50%). Среди пациентов с ИМ+ХОБЛ ИМпST выявлялся у 19 человек (51%), ИМ без подъема ST – у 18 человек (49%);

2. времени госпитализации с момента возникновения ангинозного приступа: пациентов с ИМ, поступившие в ранние сроки (до 12 часов), - 20 человек, после 12 часов – 8 человек; группа пациентов с ИМ+ХОБЛ, госпитализированных в первые 12 часов, - 22 человека и после 12 час. -15 человек;

3. глубины поражения миокарда: 16 пациентов с трансмуральным ИМ; 12 - с не трансмуральным ИМ; 21 пациент, у которых трансмуральный ИМ развился на фоне ХОБЛ (ИМ+ХОБЛ) и 16 - с не трансмуральным ИМ на фоне ХОБЛ;

4. осложнения ИМ в виде нарушения ритма и проводимости, кардиогенного шока и отека легких, которое отмечалось у 13 пациентов с ИМ без ХОБЛ и у 20 пациентов с ИМ+ХОБЛ.

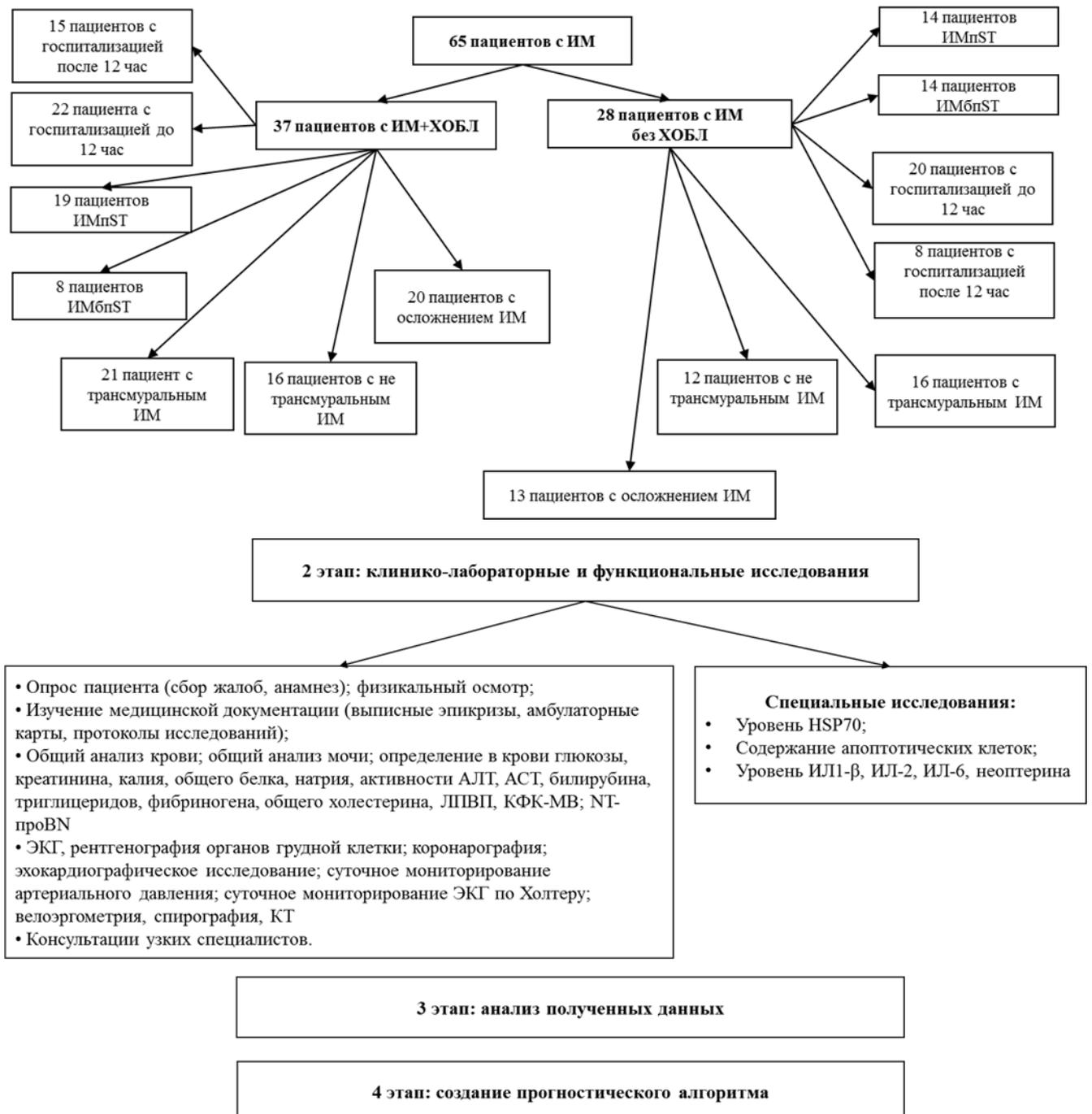


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Общеклинические методы

Общеклиническое обследование включало: опрос пациента (сбор жалоб, анамнез); физикальное обследование; изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований); ряд антропометрических измерений (рост, вес, ИМТ).

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). При ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> вес считали нормальным, при ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточным. При ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> фиксировали ожирение I степени, при ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени.

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови; общий анализ мочи; определение в крови креатинфосфокиназы, тропонина, глюкозы, креатинина, калия, общего белка, натрия, активности аланиновой и аспарагиновой трансфераз, билирубина, триглицеридов, фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности.

Использовались результаты инструментальных методов исследования. Электрокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике в 12 отведениях на четырехканальном аппарате Hellige Cardio Smart (Германия).

Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось портативным аппаратом «ДМС Передовые Технологии» (Россия, Москва) по стандартной методике с определением динамики сегмента ST-T, частоты и характера нарушений ритма сердца и проводимости, среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эхокардиографическое исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в одномерном (M), двумерном (B) режима, в режиме доплер-ЭХО-КС и режиме тканевого доплера (Tissue Doppler Imaging) (частота датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии.

Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирография на аппарате SP-100 «Schiller» (Швейцария). В качестве базового показателя функции внешнего дыхания оценивался объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1).

## 2.3.2. Специальные иммунологические методы исследования

### 2.3.2.1. Определение концентрации HSP70

Кровь на исследование методом иммуноферментного анализа брали утром натощак в пробирки без консервантов. Для проведения всех исследований методом ИФА образцы сывороток крови хранились замороженными при  $-20^{\circ}\text{C}$ , не допускались повторные циклы замораживания/оттаивания. Перед проведением анализа замороженные образцы медленно доводили до температуры  $40^{\circ}\text{C}$ , центрифугировали. Гемолизированные, липемичные, мутные, содержащие осадок или взвесь эритроцитов образцы в анализе не использовались.

Определение концентрации HSP 70 проводили с помощью тест-набора Hsp 70 High Sensitivity EIA Kits (Stressgen).

Перед применением все реагенты, кроме стандарта и рабочего буфера, выдерживались при комнатной температуре в течение не менее 30 мин. Для постановки реакции предварительно готовились промывочный буфер и стандарты  
Подготовка реагентов:

а) буфер для промывок готовился путем разведения 50 мл концентрата буфера в 950 мл деионизированной воды;

б) стандарты готовились путем калибровки из приготовленного промежуточного стандарта, для чего в чистую пробирку добавляли 395 мкл рабочего буфера и 5 мкл высокочувствительного стандарта HSP 70, поставляемого в наборе. Полученный промежуточный стандарт (125 нг/мл) перемешивался на вортексе и хранился на льду. Для проведения калибровки стандартов были приготовлены 7 пробирок, в первую из которых вносилось 900 мкл, а во все остальные пробирки по 500 мкл рабочего буфера. В первую пробирку из

промежуточного стандарта (125 нг/мл) вносили 100 мкл, перемешивали на вортексе и затем переносили по 500 мкл из первой во вторую пробирку, аккуратно перемешивали и продолжали данную процедуру до седьмой пробирки. Таким образом, были приготовлены 7 стандартов: 12,5 нг/мл, 6,25 нг/мл, 3,13 нг/мл, 1,56 нг/мл, 0,78 нг/мл, 0,39 нг/мл, 0,20 нг/мл.

Для получения оптимальных результатов все реагенты и образцы использовались в течение часа после приготовления. Все стандарты и образцы тестировались в дублях.

Проведение анализа:

1. Стандарты вносили на дно соответствующих лунок, начиная с нулевого стандарта (0 нг/мл), состоящего из 100 мкл рабочего буфера (фосфатный буфер, содержащий бычий сывороточный альбумин и детергент), и затем по 100 мкл с первого по седьмой стандарты.

2. Далее вносили по 100 мкл образцов на дно соответствующих лунок.

3. Микропланшет закрывали и инкубировали 2 часа при комнатной температуре на шейкере-встряхивателе «ST-3 SkyLine» (Латвия).

4. По окончании инкубирования и удаления жидкости из лунок, лунки промывались добавлением 400 мкл буфера для промывок на лунку на один цикл промывки.

5. Процедура повторялась еще 3 раза. После последнего цикла промывки жидкость полностью аспирировалась из лунок с последующим осушением постукиванием перевернутым планшетом по чистой фильтровальной бумаге.

6. Затем в лунки за исключением бланка вносили по 100 мкл раствора антител к HSP 70 (раствор кроличьих поликлональных антител к HSP 70).

7. Инкубировали закрытый планшет при комнатной температуре с шейкированием в течение 1 часа.

8. По окончании лунки промывали, как указано выше (см. пункт 5).

9. По окончании промывки в лунки, кроме бланка, вносили по 100 мкл конъюгата HSP 70 (раствор козьих антител к IgG кролика, конъюгированных с пероксидазой хрена).

10. Закрытый планшет инкубировали 1 час при комнатной температуре с шейкированием.

11. Затем лунки промывали, как указано ранее (см. п. 5).

12. В лунки вносили по 100 мкл раствора субстрата ТМБ (раствор 3,3',5,5' тетраметилбензидина и перекиси водорода).

13. Планшет инкубировали в течение 30 минут с шейкированием.

14. Затем в лунки вносили по 100 мкл стоп-раствора (1N раствор соляной кислоты в воде).

15. После бланкирования микропланшетного ридера «Invitrologic» (Новосибирск, Россия) при фильтре 450 нм против субстратного бланка считывались значения оптической плотности (ОП) со всех прореагировавших лунок.

Значения концентрации HSP 70 определялось с использованием специализированного программного обеспечения с построением 4х параметрической логистической аппроксимации кривой. На основании средних значений оптических плотностей стандартов выстраивалась калибровочная кривая, исходя из чего, и вычислялись концентрации HSP 70 исследуемых образцов. Образцы, уровень HSP 70 в которых лежал за пределами измеряемых значений калибровочной кривой, тестировались еще раз в соответствующем разведении.

Чувствительность метода составляла 0,09 нг/мл. Разброс значений концентраций HSP 70 между дублями был минимальный.

#### 2.3.2.2. Определение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6

Определение концентрации интерлейкина-1, интерлейкина-2 и интерлейкина - 6 проводили наборами реагентов АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия).

Перед проведением анализа все образцы сыворотки крови и компоненты набора выдерживались при комнатной температуре не менее 30 мин.

Подготовка реагентов:

а) приготовление контрольных и калибровочных образцов. В каждый калибровочный флакон, содержащий известные количества ИЛ-1 $\beta$  – 0; 5; 20; 40; 100; 250 пг/мл, и контрольный флакон вносили по 700 мкл раствора для восстановления калибровочных и контрольных образцов. Тщательно перемешивали до полного растворения.

б) промывочный раствор представляет собой 25-кратный концентрат фосфатно-солевого буферного раствора с твином, который разводили деионизированной водой в зависимости от количества используемых стрипов.

в) конъюгат №1, биотинилированные антитела к ИЛ-1 $\beta$ , и конъюгат №2, стрептавидин-пероксидаза хрена, готовые к использованию в наборе.

Проведение иммуноферментного анализа проводили согласно инструкциям, прилагаемым к тест-наборам производителя, а, именно, «ИФА-ИЛ-1 $\beta$  -БЕСТ» (ООО «Вектор-Бест»):

1. В лунки планшета, дно которого покрыто иммобилизованными моноклональными антителами к ИЛ-1 $\beta$  вносили по 100 мкл раствора для разведения образцов.

2. Затем в соответствующие лунки вносили по 100 мкл каждого калибровочного образца, контрольного образца и образцов сыворотки крови пациентов в дубликатах.

3. Планшет заклеивали пленкой и инкубировали в течение 2 часов при 37<sup>0</sup>С на шейкере-встряхивателе «ST-3 SkyLine» (Латвия) при 700 об/мин.

4. По окончании инкубации лунки планшета промывались 5 раз промывочным раствором, который вносился по 350 мкл в каждую лунку. Остатки влаги после окончания промывки удалялись постукиванием перевернутым планшетом по чистой фильтровальной бумаге.

5. Во все лунки вносили по 100 мкл конъюгата №1 и инкубировали в течение 1 часа при 37<sup>0</sup>С и встряхивании на шейкере (700 об/мин).

6. По окончании инкубации содержимое лунок удаляли и промывали их 5 раз как указано выше (пункт 4) с последующим осушением.

7. Во все лунки вносили конъюгат №2 и инкубировали в условиях, указанных выше в течение 30 мин.

8. По окончании инкубации содержимое лунок удаляли и планшет промывали 5 раз как указано выше (пункт 4).

9. Далее вносили во все лунки планшета по 100 мкл раствора субстрата (тетраметилбензидин плюс). Инкубировали 25 мин в темноте при комнатной температуре.

10. На окончательном этапе вносили в лунки по 100 мкл стоп-реагента (0,5 М серная кислота) и содержимое лунок окрашивалось в желтый цвет.

11. Измеряли величину оптической плотности (ОП) на спектрофотометре «Invitrologic» (г. Новосибирск, Россия) при длине волны 450 нм. Измерение проводили в течение 10 мин после остановки реакции.

12. Учет результатов проводили с использованием построенного в линейных координатах калибровочного графика зависимости ОП от концентрации ИЛ-1 $\beta$  в калибровочных образцах. Для расчетов концентраций ИЛ-1 $\beta$  в анализируемых образцах использовали встроенное в спектрофотометр программное обеспечение с применением метода кусочно-линейной аппроксимации.

При проведении реакции ИФА на определение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 все этапы постановки соответствуют изложенным выше, за исключением:

а) калибровочные образцы соответствовали концентрации ИЛ-2 – 0; 10; 30; 80; 200; 500 пг/мл.

б) калибровочные образцы соответствовали концентрации ИЛ-6 – 0; 5,6; 16,7; 50; 150; 300 пг/мл.

в) температура инкубации планшета при определении концентрации ИЛ-2 на всех этапах постановки этого анализа по указаниям производителя была комнатной (от 18 до 25 °С).

### 2.3.2.3. Определение концентрации неоптерина

Определение концентрации неоптерина проводили с помощью тест набора «Neopterin ELISA» IBL International, Германия).

Перед проведением анализа готовили: промывочный буфер из содержащегося в наборе концентрата путем его разведения в 20 раз дистиллированной водой и конъюгат (неоптерин, конъюгированный с пероксидазой хрена), концентрат которого разводили 1:201 реакционным буфером (фосфатный буфер + бычий сывороточный альбумин + стабилизатор).

В набор входят стандарты с различной концентрацией неоптерина: 0; 1,35; 4,0; 12,0; 37,0; 111,0 нмоль/л и два контрольных образца.

Проведение анализа:

1. По 10 мкл стандартов, контрольных образцов и образцов исследуемых сывороток вносили в соответствующие планшетные лунки, покрытые иммобилизованными антителами.

2. Добавляли во все лунки по 100 мкл разведенного конъюгата и по 50 мкл антисыворотки к неоптерину.

3. Планшет закрывали специальной черной бумагой и инкубировали в темноте 90 мин при комнатной температуре и встряхивании на шейкере (500 об/мин).

4. Затем лунки промывали 300 мкл буфера для промывки 4 раза и осушали путем их постукивания по фильтровальной бумаге.

5. Добавляли в лунки по 150 мкл субстрата ТМБ и инкубировали 10 мин при комнатной температуре.

6. Останавливали субстратную реакцию путем добавления 150 мкл стопреагента (1М серная кислота) и осторожно встряхивали.

7. С использованием спектрофотометра «Invitrologic» (г. Новосибирск, Россия) измеряли оптическую плотность (по воздуху) лунок при 450 нм и фильтре сравнения 600-650 нм в течение 15 мин после окончания реакции.

8. Концентрацию неоптерина в исследуемых образцах определяли с использованием программного обеспечения графического построения зависимости оптической плотности от концентрации используемых стандартов. Если концентрация исследуемого образца выходила за рамки графической кривой образец разводили и в дальнейшем при расчете концентрации умножали на коэффициент разведения.

#### 2.3.2.4. Определение содержания апоптотических клеток

Детекция мононуклеаров, находящихся в апоптозе исследовали с использованием набора реагентов «Annexin-V-FITC/7AAD» («Beckman Coulter», США).

Приготовление реагентов:

1) Концентрат связывающего буфера разводили в 10 раз деионизированной водой в зависимости от количества проб и помещали на лед.

2) Фосфатно-солевой буфер (ФСБ) готовили разведением 1 таблетки ФСБ на 100 мл деионизированной воды и охлаждали на льду.

Для проведения анализа использовалась свежая гепаринизированная венозная кровь.

1. Кровь разводили пополам охлажденным физиологическим раствором, осторожно перемешивали.

2. В пробирку наливали 2 мл охлажденного фиколл-пака (Pharmacia Fine Chemicals, Швеция) и осторожно по стенке пробирки наслаивали 2мл разведенной крови.

3. Пробирки центрифугировали при 3000 об/мин в течение 40 минут.

4. После центрифугирования пастеровской пипеткой отбирали кольцо мононуклеаров с границы раздела сред и переносили в чистую пробирку для цитофлуориметра.

5. Добавляли охлажденный ФСБ, доведя объем до 4 мл, и центрифугировали при 1500 об/мин 5 минут.

6. Удаляли надосадочную жидкость, оставив около 100 мкл осадка.

7. К осадку добавляли 100 мкл охлажденного и разведенного в 10 раз связывающего буфера.

8. В пробирку добавляли 1 мкл раствора Annexin V FITC (модифицированный рекомбинантный Annexin V человека, конъюгированный с FITC) и 20 мкл витального красителя 7-AAD, осторожно перемешивали.

9. Инкубацию проводили на льду в темноте в течение 15 мин.

10. Затем добавляли 400 мкл охлажденного на льду связывающего буфера. Осторожно перемешивали.

11. Образцы клеток анализировали в течение 30 мин на проточном цитофлуориметре «Navios» («Beckman Coulter», США). Цитометрический анализ был представлен с помощью программного обеспечения цитофлуориметра с использованием двухпараметрической диаграммы, на которой были показаны следующие популяции клеток: 1) живые клетки, дающие низкие сигналы FITC и 7-AAD (ANNEXIN V-/7-AAD-); 2) клетки с ранними признаками апоптоза, с высоким сигналом FITC и низким 7-AAD (ANNEXIN V+/7-AAD-); 3) клетки с поздними признаками апоптоза, с низким сигналом FITC и высоким 7AAD (ANNEXIN V-/7-AAD+); 4) клетки с признаками вторичного некроза, сигналы FITC и 7-AAD высокие (ANNEXIN V+/7-AAD+). Все образцы ставились в дублях.

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 11,0 (StatSoft, Inc.). В связи с тем, что полученные результаты имели распределение, отличное от нормального, вычисляли медиану и интерперцентильные размахи (Me, 25-й и 75-й перцентили). Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. При сравнении трех и

более групп использовался критерий Краскела - Уоллиса. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для создания алгоритма прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений инфаркта миокарда у больных с ИМ+ХОБЛ использовался метод бинарной логистической регрессии.

Для данного алгоритма был произведён расчет диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), точности алгоритма, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

Для оценки качества созданной модели использовали Omnibus Test и меры определенности Кокса & Шнела и Нэйджелкерка.

Для проверки значимости коэффициентов алгоритма использовали критерий Вальда. Также рассчитывали прогностическую критериальную валидность теста ( $r$ ). С целью оценки качества разработанного алгоритма был проведён ROC-анализ, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА С МАССОЙ 70 КДА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В условиях ишемии повышается значимость стрессовых белков теплового шока [62], являющихся эндогенными лигандами для Toll - подобных рецепторов - 4 – ключевых рецепторов врожденного иммунитета.

Можно предположить, что при ишемической болезни сердца клетки миокарда находятся длительное время в стрессовом состоянии, что способствует накоплению в кардиомиоцитах поврежденных белков. Это приводит к увеличению синтеза шаперонов, субстанций, защищающих белки от повреждений. Появление внеклеточного HSP70, играющего двойную роль - как шаперона и индуктора цитокинов - является сигналом активации иммунного ответа с продукцией провоспалительных цитокинов. Поэтому на первом этапе работы нам представлялось целесообразным изучить уровни HSP70, как возможного маркера тяжести течения инфаркта миокарда у пациентов на фоне ХОБЛ.

При исследовании уровня HSP70 установлено, что у пациентов с ИМ независимо от сопутствующей патологии этот показатель был статистически значимо выше по сравнению с группой здоровых лиц (рис.2). Однако самые высокие показатели HSP70 отмечались в группе с ИМ+ХОБЛ, у которых уровень HSP70 составил 0,95 [0,71-1,56] нг/мл, что было статистически значимо выше чем в группе с ИМ -0,48 [0,36- 0,98] нг/мл ( $p<0,05$ ) и в контрольной группе - 0,12 [0,05-0,37] нг/мл ( $p<0,01$ ). В группе ИМ также отмечался статистически ( $p<0,01$ ) более высокий уровень HSP70 по сравнению с контрольными значениями.

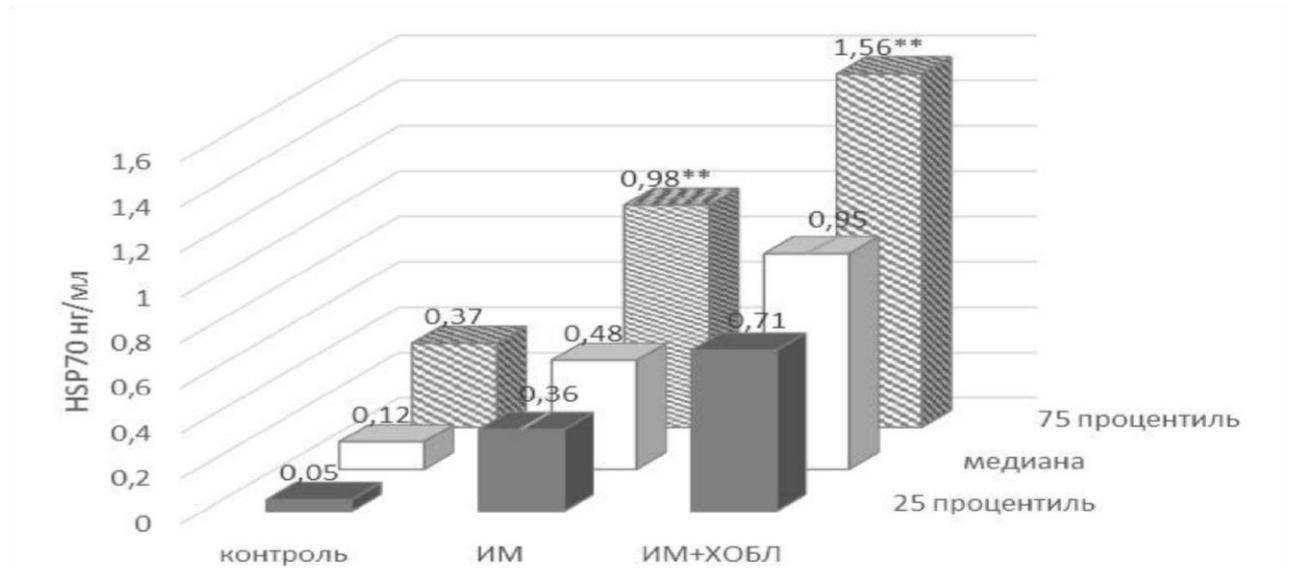


Рисунок 2 – Уровни HSP70 в исследуемых группах. Примечание: \*\* - статистически значимые различия с группой контроля,  $p < 0,01$

При изучении взаимосвязи уровней HSP70 в зависимости от подъема сегмента ST установлено, что самый высокий уровень HSP70 отмечался у пациентов ХОБЛ + ИМпST, который составил 1,22 [0,95-1,56] нг/мл (табл.1).

Таблица 1 – Значение уровня HSP70 в зависимости от подъема сегмента ST при инфаркте миокарда

Показатели	ИМ		ИМ + ХОБЛ	
	ИМпST n=14	ИМбпST n=14	ХОБЛ+ИМпST n=19	ИМбпST+ХОБЛ n=18
HSP70 (нг/мл)	0,57 [0,46-0,98] $p_1 < 0,05$	0,41 [0,36-0,69]	1,22 [0,95-1,56] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,81 [0,71-1,2] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – с группой ИМбпST;  $p_2$  – с группой пациентов ИМпST;  $p_3$  – с группой пациентов ИМбпST +ХОБЛ.

Этот показатель был статистически значимо выше как по сравнению с группой ИМпST, где он составил 0,57 [0,46-0,98] нг/мл ( $p < 0,05$ ), так и с группой ИМбпST – 0,41 [0,36-0,69] нг/мл ( $p < 0,01$ ). Кроме того, статистически значимые различия отмечались с коморбидной группой без подъема сегмента ST-0,81 [0,71-

1,2] нг/мл ( $p < 0,05$ ). В группе с ИМбпST+ХОБЛ уровень HSP70 был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов в группах с мононозологией независимо от подъема сегмента ST на ЭКГ.

Далее был проанализирован уровень HSP70 в исследуемых группах в зависимости от времени госпитализации (рис. 3).

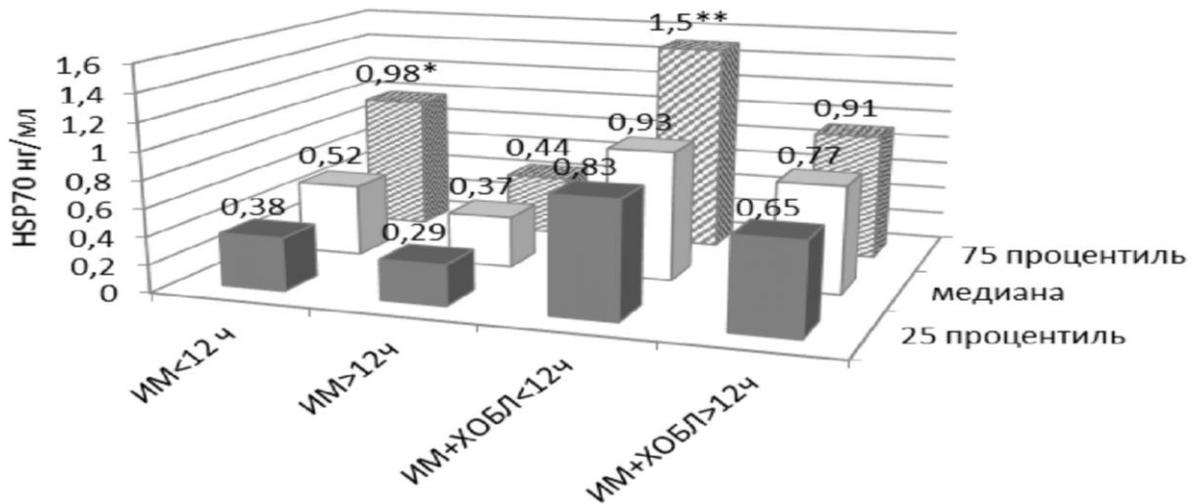


Рисунок 3 – Уровень HSP70 у пациентов с ИМ в зависимости от времени госпитализации, нг/мл. Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  - статистически достоверные различия уровня HSP70 в группах пациентов между собой.

У пациентов с ИМ, поступивших до 12 часов от момента развития клинической симптоматики, уровень HSP70 - 0,52 [0,38-0,98] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМ, поступивших в сроки позже 12 часов - 0,37 [0,29 - 0,44] нг/мл и в группе контроля - 0,12 [0,05- 0,37] нг/мл ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов ИМ+ХОБЛ, поступивших в ранние сроки госпитализации, уровень HSP70 составил 0,93 [0,83-1,5] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ), группе пациентов ИМ без ХОБЛ, поступивших в аналогичные сроки ( $p < 0,05$ ) и в группе пациентов

ИМ+ХОБЛ при поздней госпитализации, уровень HSP70 у которых составил 0,77 [0,65 - 0,91] нг/мл ( $p < 0,01$ ).

При анализе уровня HSP70 у пациентов с ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ в зависимости от глубины поражения миокарда (рис. 4) установлено, что при трансмуральном инфаркте независимо от сопутствующей бронхолегочной патологии отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение этого показателя по сравнению с аналогичной группой с нетрансмуральным ИМ.

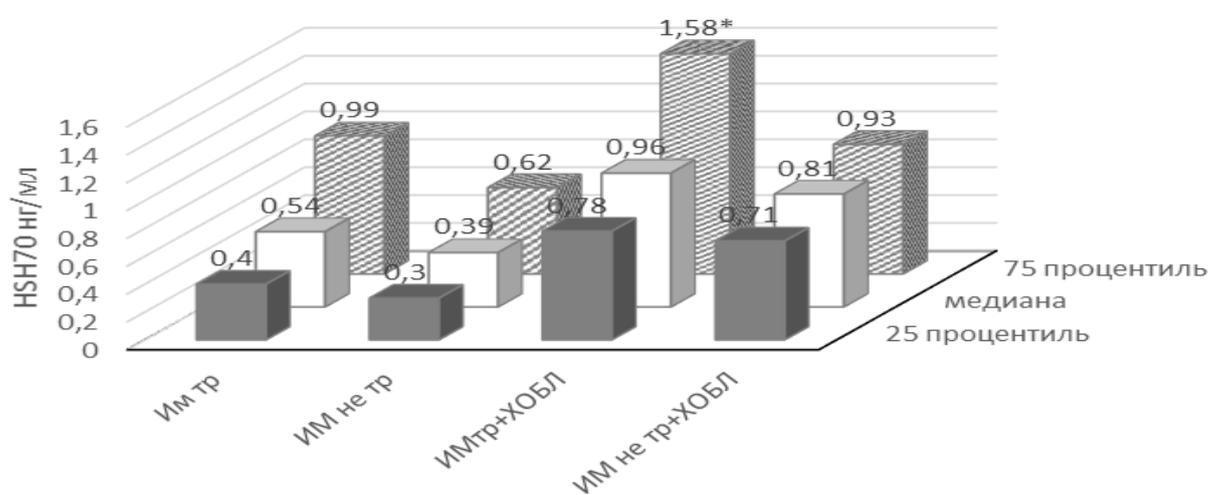


Рисунок 4 – Уровень HSP70 в зависимости от глубины поражения миокарда, нг/мл.  
Примечание: \* -  $p < 0,05$  статистически значимые различия уровня HSP70 в группе пациентов с ХОБЛ с трансмуральным поражением миокарда по сравнению с другими группами пациентов.

При трансмуральном поражении миокарда у пациентов с ИМ+ХОБЛ отмечался статистически значимый высокий уровень HSP70 – 0,96 [0,78-1,58] нг/мл, чем в группе пациентов с трансмуральным ИМ без ХОБЛ - 0,54 [0,4-0,99] нг/мл ( $p < 0,05$ ), с нетрансмуральным поражением миокарда - 0,39 [0,3-0,62] нг/мл ( $p < 0,01$ ) и с группой коморбидных пациентов с нетрансмуральным ИМ - 0,81 [0,71-0,93] нг/мл ( $p < 0,05$ ). При нетрансмуральном поражении миокарда в группе

пациентов с ИМ+ХОБЛ отмечалась тенденция к повышению уровня HSP70 по сравнению с аналогичной группой пациентов с ИМ без ХОБЛ.

Кроме того, был проанализирован уровень HSP70 у пациентов с различными осложнениями ИМ и без таковых (табл. 2).

Таблица 2 – Уровни HSP70 (нг/мл) в зависимости от вида осложнений инфаркта миокарда на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ n=13	ИМ + ХОБЛ n=20
Нарушения ритма и проводимости	0,50 [0,38-0,67]	0,9 [0,81-1,08]*
Кардиогенный шок	0,57 [0,42-0,9]	1,2 [0,96-1,56]*
Отек легких	0,53 [0,46-0,98]	1,02 [0,98-1,34]*

Примечание: \* – статистически значимые различия с пациентами с ИМ с аналогичным осложнением ( $p < 0,05$ ).

Среди обследованных пациентов течение заболевания без осложнений на госпитальном этапе отмечалось у 15 пациентов с ИМ и у 17 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Осложненное течение заболевания наблюдалось у 13 пациентов с ИМ, у 9 из которых отмечались пароксизмальные нарушения ритма и проводимости, а и у четверых развилась тяжелая острая левожелудочковая недостаточность, осложненная кардиогенным шоком или отеком легких. У 20 пациентов с осложненным ИМ на фоне ХОБЛ нарушения ритма и проводимости наблюдались у 11 пациентов, а острая левожелудочковая недостаточность - у 9 пациентов.

При сравнении показателей между этими группами было установлено, что при всех видах осложнений ИМ в группе с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией отмечался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень HSP70 по сравнению с пациентами с ИМ. Самые высокие уровни HSP70 определялись при развитии тяжелой острой левожелудочковой недостаточности. Так, при кардиогенном шоке в коморбидной группе - 1,2 [0,96-1,56] нг/мл и при отеке легких - 1,02 [0,98-1,34] нг/мл ( $p < 0,05$ ) этот показатель был

статистически значимо выше, чем в аналогичных группах с мононозологией: 0,57 [0,42-0,9] нг/мл и 0,53 [0,46-0,98] нг/мл соответственно. При развитии нарушений ритма и проводимости у пациентов с ИМ+ХОБЛ уровень HSP70 был статистически значимо более высокий 0,9 [0,81-1,08] нг/мл ( $p < 0,05$ ) данного показателя в группе ИМ без ХОБЛ - 0,5 [0,38-0,67] нг/мл.

Таким образом, уровни HSP70 возрастают в несколько раз при развитии ИМ, особенно на фоне ХОБЛ в первые часы, при подъеме сегмента ST, при трансмуральном поражении с развитием левожелудочковой недостаточности, то есть находятся в явной зависимости от тяжести поражения миокарда.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АННЕКСИН V МОНОНУКЛЕАРОВ ПРИ ИНФАРКТЕ  
МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ

Для разработки прогностических критериев исходов острого инфаркта миокарда была исследована у пациентов с ИМ динамика апоптоза по связыванию циркулирующими мононуклеарами аннексина V с помощью метода проточной цитофлуориметрии. При оценке численности мононуклеаров, связывающих аннексин V установлено, что при ИМ независимо от сопутствующей легочной патологии число таких клеток на ранней стадии апоптоза увеличивалось, достигая максимальных значений у коморбидных пациентов (табл.3).

Таблица 3 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в периферической крови у пациентов и здоровых лиц

Показатели	Контроль n=30	ИМ n=28	ИМ+ХОБЛ n=37
Интактные клетки (аннексин V- 7AAD-клетки)	97,04 [95,9-99,4]	94,8 [92,8-96,9]	91,2 [84,4-95,4]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD- клетки)	1,6 [0,8-2,4]	3,74 [2,1-4,9] $p_1 < 0,01$	6,5 [3,4-12,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+ клетки)	1,1 [0,87-1,33]	0,78 [0,59-1,34]	1,1 [0,77-1,53]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+ клетки)	0,26 [0,23-0,29]	0,68 [0,44-0,86]	0,82 [0,47-1,79]

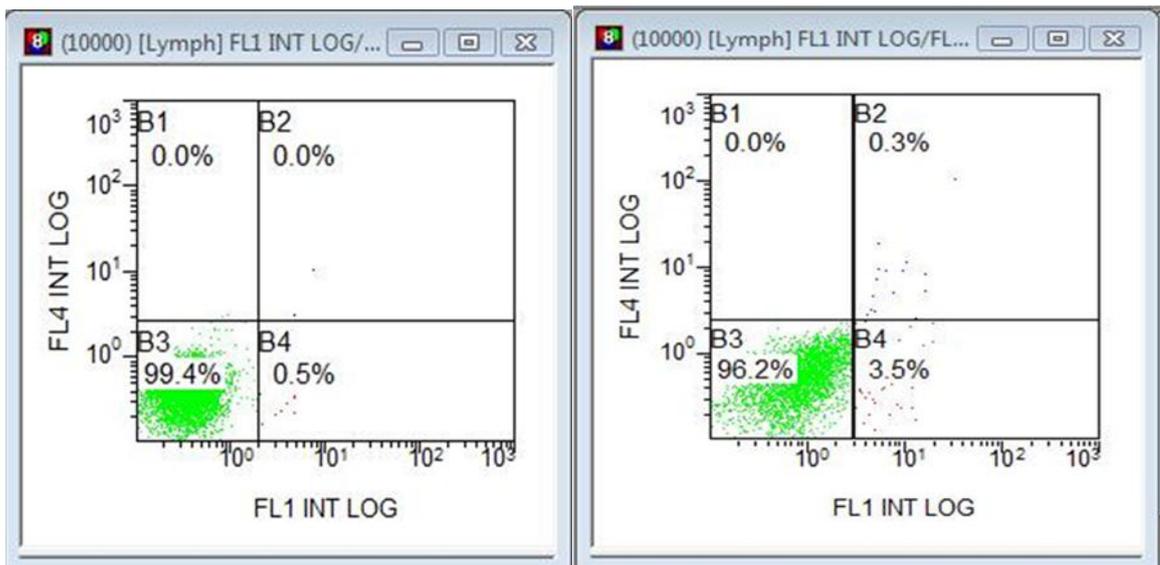
Примечание:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с ИМ.

Так, если у пациентов с ИМ их содержание было 3,74 [2,1-4,9]%, что статистически значимо ( $p < 0,01$ ) превышало контрольные показатели 1,6 [0,82,4]%,

то в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ аналогичный показатель был выше – 6,5 [3,4-12,3]%, как по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ), так и с пациентами с мононозонологией ( $p<0,01$ ).

Достоверных различий в содержании других циркулирующих мононуклеаров как жизнеспособных (интактные клетки), так и клеток в поздней стадии апоптоза и погибших клеток выявлено не было.

Примеры распределения анализируемых мононуклеаров, полученные с анализатора цитофлуориметра, в виде индивидуальных гистограмм: от пациентов с ИМ, с ИМ+ХОБЛ, а также от практически здорового лица, получены при окраске мононуклеаров аннексином V, меченом FITC и 7 AAD представлены на рис.5 (а, б, в).



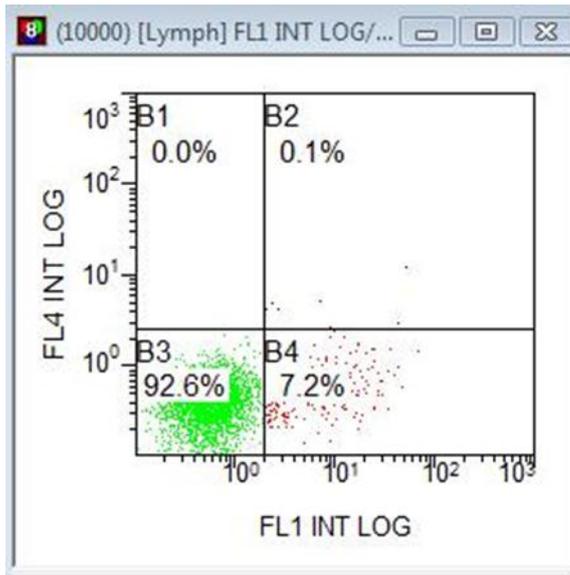


Рисунок 5 (а, б, в). Распределение апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (двумерная гистограмма). По оси абсцисс — интенсивность флуоресценции аннексина V — FITC. По оси ординат — интенсивность флуоресценции 7 AAD. а — контроль, б — ИМ, в—ИМ+ХОБЛ

На представленных гистограммах распределения клеток в зависимости от их жизнеспособности видно, что в контроле исследуемая клеточная популяция характеризовалась преимущественно живыми и небольшой группой апоптотических клеток (99,4 и 0,5 % соответственно) (рис. 5а). У пациента с ИМ выявлено увеличение количества клеток в области, соответствующей ранней стадии апоптоза (квадрант В 4), что отражается в их способности прокрашиваться аннексином V–FITC (96,2 % живых клеток и 3,5% клеток, находящихся в раннем апоптозе) (рис. 5б). Наибольшее число апоптотических клеток выявлено у пациента с ИМ+ХОБЛ (92,6 % живых клеток и 7,2% клеток в апоптозе) (рис. 5в).

При анализе содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров в зависимости от подъёма на ЭКГ сегмента ST (табл. 4) установлено, что у пациентов с ИМпST независимо от сопутствующей бронхолегочной патологии отмечается повышение числа апоптотических клеток.

Таблица 4 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от подъема сегмента ST при инфаркте миокарда

Показатели	ИМ		ИМ + ХОБЛ	
	ИМпST n=14	ИМбпST n=14	ИМпST+ХОБЛ n=19	ИМбпST +ХОБЛ n=18
Интактные клетки (аннексин V- 7AAD-клетки)	94,5 [92,8-96,5]	96,3 [95,3-97,2]	90,2 [84,4-94,3]	92,4 [82,7-95,5]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD- клетки)	3,9 [2,3-4,9] $p_1 < 0,05$	2,4 [1,8-3,1]	7,6 [4,4-12,3] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 = 0,16$	5,9 [3,1-9,7]
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+ клетки)	0,95 [0,76-1,34]	0,73 [0,59-0,87]	1,2 [0,77-1,53]	1,01 [0,89-1,13]
Погибшие клетки (аннексин V- 7AAD+ клетки)	0,65 [0,44-0,96]	0,58 [0,45-0,71]	0,97 [0,55-1,79] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,67 [0,47-0,75]

Примечание:  $p_1$  –с группой ИМбпST;  $p_2$  –с группой пациентов ИМпST;  $p_3$  –с группой пациентов ИМбпST +ХОБЛ.

При ИМпST число клеток, находящихся в стадии апоптоза составило 3,9 [2,3 – 4,9]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе пациентов с ИМбпST, где содержание клеток на данной стадии было 2,4 [1,8–3,1]%. Самое значительное число клеток в апоптозе отмечалось при ИМ с подъемом сегмента ST в группе коморбидных больных –7,6 [4,4–12,3]%. Этот показатель статистически значимо превышал число клеток в апоптозе, как у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST ( $p < 0,01$ ), так и при ИМ с его подъемом ( $p < 0,05$ ). В коморбидной группе ИМбпST +ХОБЛ, этот показатель составил 5,9 [3,1–9,7]%, т.е. наблюдалась тенденция к повышению числа апоптотических клеток. При сопоставлении содержания погибших клеток было установлено, что в коморбидной группе с подъемом сегмента ST их число было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с всеми группами пациентов. Достоверных различий в содержании других типов клеток выявлено не было.

Далее был проанализирован уровень маркеров апоптоза в исследуемых группах в зависимости от времени госпитализации (табл.5).

Таблица 5 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от времени госпитализации

Показатель	ИМ	ИМ	ИМ+ХОБЛ	ИМ+ХОБЛ
	<12 час n=20	>12час n=8	<12 час n=22	>12час n=15
Интактные клетки (аннексин V-7AAD-клетки)	95,5 [94,4-96,9]	94,1 [92,8-95,3]	94,1 [89,1-95,4]	91,1 [84,4-94,3]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD- клетки)	2,1 [1,6-2,9]	3,8 [2,4-4,9] $p_1 < 0,05$	4,8 [3,4-8,7] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	7,2 [4,1-12,3] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+ клетки)	0,81 [0,59-1,1]	1,2 [0,96-1,34]	1,1 [0,77-1,4]	1,25 [1,06-1,53]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+ клетки)	0,59 [0,43-0,77]	0,72 [0,57-0,86]	0,59 [0,47-0,78]	0,83 [0,55-1,79]

Примечание:  $p_1$  –с группой ИМ <12 час  $p_2$ –с группой пациентов ИМ >12час  $p_3$ –с группой пациентов ИМбпST +ХОБЛ.

Как видно из таблицы 5, чем раньше был госпитализирован пациент от момента развития ИМ независимо от сопутствующей патологии, тем больше у него сохранялось жизнеспособных клеток, и тем меньше было клеток на ранней стадии апоптоза. Если при ранней госпитализации число клеток, находящихся в ранней стадии апоптоза, достоверно не отличалось от контрольных значений и составило 2,1 [1,6–2,9]%, то при поздней госпитализации их число статистически значимо увеличилось до 3,8 [2,4–4,9]%, по сравнению как с контрольной группой - 1,6 [0,8–2,4]% ( $p < 0,01$ ), так и с группой ИМ, госпитализированных ранее 12 час ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина наблюдалась и при госпитализации пациентов с коморбидной патологией. При госпитализации их ранее 12 часов число клеток на ранней стадии апоптоза –4,8 [3,4–8,7]% статистически значимо ( $p < 0,01$ ) превышало содержание аналогичных клеток как в группе контроля, так и в группе ИМ с поздней госпитализацией ( $p < 0,05$ ). При госпитализации в поздние часы явления апоптоза в коморбидной группе нарастали, достигая наибольших значений – 7,2 [4,1–12,3]%, по сравнению со всеми группами пациентов.

Анализ содержания циркулирующих аннексин V - мононуклеаров в исследуемых группах пациентов в зависимости от глубины поражения миокарда (табл. 6) выявил наибольшее количество клеток в стадии апоптоза с появлением клеток в стадии некроза при трансмуральном ИМ на фоне ХОБЛ.

Таблица 6 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от глубины поражения миокарда

Показатели	ИМ		ИМ + ХОБЛ	
	трансмуральный n=16	нетрансмуральный n=12	трансмуральный n=21	нетрансмуральный n=16
Интактные клетки (аннексин V-7AAD-клетки)	94,3 [92,7-96,1]	96,4 [95,1-97,0]	88,5 [82,6-92,5]	92,4 [87,5-95,4]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD-клетки)	4,0 [2,5-5,1] p <sub>2</sub> <0,05	2,3 [2,0-3,3]	7,7 [4,7-12,5] p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	6,0 [3,3-10,1] p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+клетки)	0,95 [0,76-1,34]	0,73 [0,59-0,87]	1,23 [1,37-1,53] p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,01 [0,89-1,13]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+ клетки)	0,71 [0,66-0,86]	0,58 [0,45-0,71]	1,50 [1,25-1,79] p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,87 [0,47-1,25]

Примечание: p<sub>1</sub> –с группой трИМ p<sub>2</sub>–с группой пациентов нетрИМ; p<sub>3</sub> –с группой пациентов нетрИМ +ХОБЛ.

У пациентов в этой группе процент клеток в апоптозе 7,7 [4,7–12,5] % статистически превышал аналогичные показатели у пациентов с трансмуральным - 4,0 [2,5–5,1] % (p<0,05) и нетрансмуральным ИМ – 2,3 [2,0-3,3]% (p<0,05). У последней группы эти показатели были также статистически значимо ниже (p<0,05) группы пациентов с трансмуральным инфарктом. У коморбидных пациентов с нетрансмуральным инфарктом миокарда число клеток в стадии апоптоза составляло 6,0 [3,3-10,1]%, что было статистически значимо выше по

сравнению с группами пациентов с мононозологией. Различия между группами коморбидных пациентов были статистически не значимы.

Кроме того, у коморбидных пациентов с трансмуральным инфарктом отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение клеток на поздней стадии апоптоза - 1,23 [1,37-1,53]% по сравнению как с аналогичной группой с мононозологией, где этот показатель составил 0,95 [0,76-1,34]%, так и с группами пациентов с нетрансмуральным ИМ в виде мононозолии - 0,73 [0,59-0,87]% и с коморбидной патологией - 1,01 [0,89-1,13]%. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении погибших клеток. Как видно из таблицы 6, в коморбидной группе с трансмуральным инфарктом их содержание составило 1,50 [1,25-1,79]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше аналогичного показателя в коморбидной группе с нетрансмуральным инфарктом - 0,87 [0,47-1,25]% и групп пациентов как с трансмуральным - 0,71 [0,66-0,86]%, так и с нетрансмуральным ИМ - 0,58 [0,45-0,71]%.

При анализе апоптоза мононуклеаров периферической крови у пациентов с ИМ в зависимости от вида осложнений (табл.7) установлено, что содержание клеток на всех стадиях апоптоза увеличивалось от группы с нарушением ритма и проводимости до групп с развитием признаков острой левожелудочковой недостаточности.

У пациентов с ИМ содержание циркулирующих мононуклеаров на ранней стадии апоптоза при нарушении ритма и проводимости составило 2,90 [2,00-3,70]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем при кардиогенном шоке - 3,80 [2,20-4,70]% и отеке легких 4,00 [3,10-4,90]%. Аналогичная картина наблюдалась и в содержании мононуклеаров на поздней стадии апоптоза: при нарушении ритма и проводимости их содержание составило 0,78 [0,64-0,97]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже данного показателя при кардиогенном шоке - 0,96 [0,81-1,15]% и отеке легких - 1,01 [0,88-1,34]%.

Таблица 7 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от вида осложнений у пациентов с ИМ на госпитальном периоде

Показатели	Осложнение		
	Нарушения ритма и проводимости	Кардиогенный шок	Отек легких
Интактные клетки (аннексин V-7AAD- клетки)	95,4 [94,1-96,9]	94,5 [93,3-96,3]	94,3 [92,9-95,3]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD- клетки)	2,90 [2,00-3,70]	3,80 [2,20-4,70] *	4,00 [3,10-4,90] *
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD+ клетки)	0,75 [0,64-0,97]	0,96 [0,81-1,15] *	1,01 [0,88-1,34] *
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+ клетки)	0,68 [0,5-0,76]	0,72 [0,65-0,83]	0,74 [0,68-0,86]

Примечание: \* -  $p < 0,05$  статистически значимые различия с группой с нарушением ритма и проводимости, в скобках приведены медианы и 25 и 75 перцентили.

У пациентов в коморбидной группе с различными осложнениями выявлено статистически значимо более высокое содержание апоптотических клеток (табл.8).

Таблица 8 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от вида осложнений у пациентов с ИМ+ХОБЛ на госпитальном периоде

Показатели	Осложнение		
	Нарушения ритма и проводимости	Кардиогенный шок	Отек легких
Интактные клетки (аннексин V-7AAD- клетки)	92,3 [89,2-95,3]	90,8 [86,1-94,2]	89,4 [83,9-92,5]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD-клетки)	6,7 [3,8-8,9]	7,3 [4,2-11,3]	8,1 [5,6-12,8]
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+ 7AAD+ клетки)	0,91 [0,79-0,99]	0,99 [0,85-1,25]	1,21 [0,97-1,53]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+ клетки)	0,84 [0,65-0,93]	0,96 [0,77-1,33]	1,24 [0,98-1,79]

Примечание: – – приведены медианы и в скобках 25 и 75 перцентили.

Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза у пациентов с ИМ + ХОБЛ при развитии нарушения ритма и проводимости было 6,7 [3,8-8,9]%, при кардиогенном шоке - 7,3 [4,2-11,3]% и при отеке легких - 8,1 [5,6-12,8]%. На поздней стадии апоптоза содержание апоптотических клеток составило: при нарушении ритма и проводимости - 0,91 [0,79-0,99]%, при кардиогенном шоке - 0,99 [0,85-1,25]% и при отеке легких - 1,21 [0,97-1,53]%. Если различия между группами коморбидных больных были статистически не значимы, то при сравнении их с группами пациентов с ИМ с аналогичными осложнениями содержание апоптотических клеток было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, особенно в ранней стадии апоптоза (рис.6).

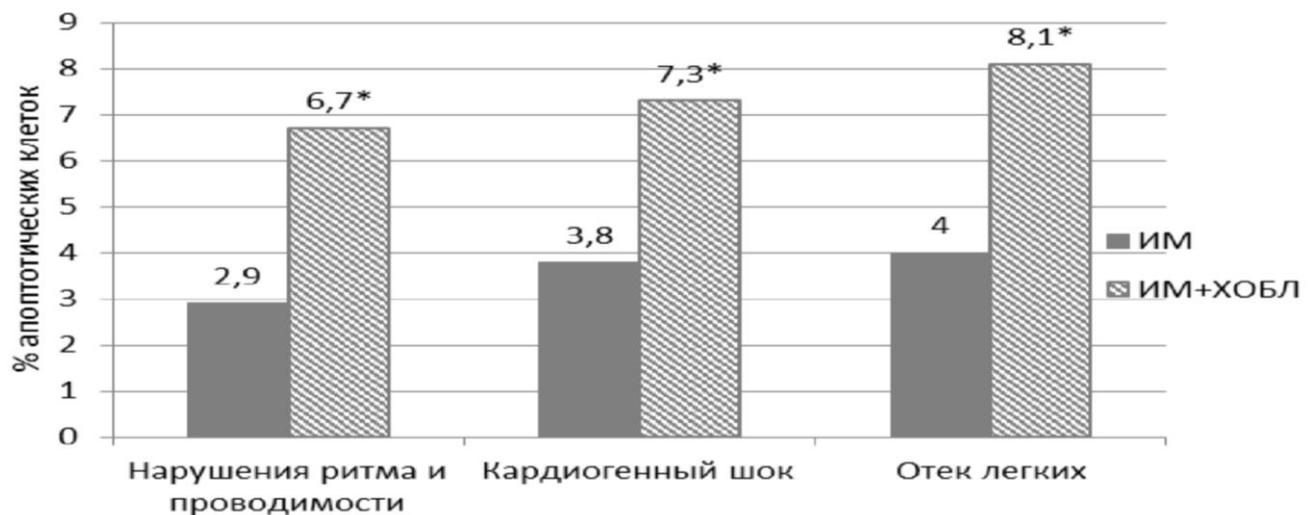


Рисунок 6 – Содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров (%) в зависимости от вида осложнений ИМ на госпитальном периоде. Примечание: \* -  $p < 0,05$  статистически достоверные различия между группами.

Так, в группе ИМ+ХОБЛ этот показатель при нарушении ритма и проводимости составил 6,7 [3,8-8,9]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе ИМ - 2,9 [2,0-3,7]%. При развитии левожелудочковой недостаточности также выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) усиление

спонтанного апоптоза мононуклеаров периферической крови у пациентов коморбидной группы по сравнению с группами с мононозологией. При кардиогенном шоке в коморбидной группе этот показатель составил 7,3 [4,2-11,3]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше данного показателя в аналогичной группе с мононозологией - 3,8 [2,2-4,7]%. При отеке легких содержание клеток, находящихся в ранней стадии апоптоза, составило в коморбидной группе 8,1 [5,6-12,8]%, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше данного показателя в группе с ИМ - 4,0 [3,1-4,9]%

Таким образом, нами выявлено усиление спонтанного апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов с ИМ независимо от сопутствующей патологии, хотя наибольший показатель апоптотических клеток отмечался в коморбидной группе. Это свидетельствует, на наш взгляд, о системном характере апоптоза при ИМ, обусловленном усилением аннексин-зависимого апоптоза Т-лимфоцитов в результате иммунных нарушений, что приводит к активации цитокиновой системы с повышением концентрации провоспалительных медиаторов.

## ГЛАВА 5. КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ И НЕОПТЕРИНА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С увеличением распространенности коморбидной патологии актуальными являются прогнозирование инфаркта миокарда на фоне ХОБЛ с использованием маркеров системной воспалительной реакции, включая и оценку цитокинового профиля. Поэтому в дальнейшем нами были исследованы уровни цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6) и неоптерина.

### 5.1. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц

Установлено, что во всех обследуемых группах пациентов уровень медианы изучаемых цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина) был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (табл. 9).

В группе контроля интерперцентильные размахи уровня ИЛ-1 $\beta$  составляли от 4,7 до 6,9 пг/мл, ИЛ-2 от 2,2 до 7,7 пг/мл, ИЛ-6 от 0,2 до 4,2 пг/мл, неоптерина от 2,1 до 10,3 нмоль/л (полученные уровни цитокинов статистически значимо не отличались от указанных фирмами-изготовителями).

Интерперцентильные размахи концентраций ИЛ-1 $\beta$  составляли при ИМ от 9,6 до 17,4 пг/мл, в группе ИМ+ХОБЛ от 10,8 до 19,5 пг/мл. Во всех группах пациентов уровни ИЛ-1 $\beta$  статистически превышали показатели в контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Межквартильные размахи концентраций ИЛ-2 статистически значимо превосходили значения группы контроля во всех группах пациентов ( $p < 0,01$ ). Уровень ИЛ-2 самым высоким был в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ и составил 24,1 [16,1-27,8] пг/мл. Эти значения статистически значимо различались при

сравнении как с контрольной группой - 4,2 [2,2-7,7] пг/мл ( $p < 0,01$ ), так и с группой с ИМ - 19,2 [14,7-24,7] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9 – Значения уровней сывороточных цитокинов в исследуемых группах

Показатель	Контроль n=30	ИМ n=38	ИМ+ХОБЛ n=37
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	5,1 [4,7-6,9]	11,2 [9,6-17,4] $p_1 < 0,05$	13,7 [10,8-19,5] $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,16$
ИЛ-2, пг/мл	4,2 [2,2-7,7]	19,2 [14,7-24,7] $p_1 < 0,01$	24,1 [16,1-27,8] $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,03$
ИЛ-6, пг/мл	0,97 [0,2-4,2]	8,6 [6,1-19,9] $p_1 < 0,01$	15,6 [6,5-28,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Неоптерин, нмоль/л	6,57 [2,1-10,3]	8,36 [4,5-14,7]	15,41 [8,7-38,8] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

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

Значения уровня ИЛ-6 были статистически значимо повышены в группах ИМ и ИМ+ХОБЛ по сравнению с контролем: 8,6 [6,1-19,9] пг/мл ( $p < 0,01$ ), 15,6 [6,5-28,4] пг/мл ( $p < 0,01$ ) против 0,97 [0,2-4,2] пг/мл соответственно. В группе коморбидных пациентов отмечалось статистически значимое повышение ИЛ-6 по сравнению с группой с ИМ ( $p < 0,01$ ).

Уровни неоптерина были повышены во всех обследуемых группах. Значение неоптерина в сыворотке крови выше 10 нмоль/л зарегистрировано у 40,0% пациентов с ИМ и у 63,6% пациентов с сочетанной кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией. Однако у пациентов с ИМ отмечалась лишь тенденция к повышению этого показателя в отличие от статистически значимого его увеличения в коморбидной группе по сравнению с контрольной ( $p < 0,01$ ). Уровень неоптерина составлял 15,41 [8,7-48,8] нмоль/л у пациентов с ИМ+ХОБЛ, 8,36 [4,5-14,7] нмоль/л у пациентов с ИМ и 6,57 [2,1-10,3] нмоль/л в контроле.

Следует указать на тот факт, что именно среди коморбидных пациентов уровень неоптерина достигал максимальных значений –49,3 нмоль/л. Таким образом, в результате исследования установлено, что у всех пациентов с инфарктом миокарда, независимо от сопутствующей ХОБЛ, уровни всех изученных интерлейкинов были статистически выше, чем в контроле (рис. 7).

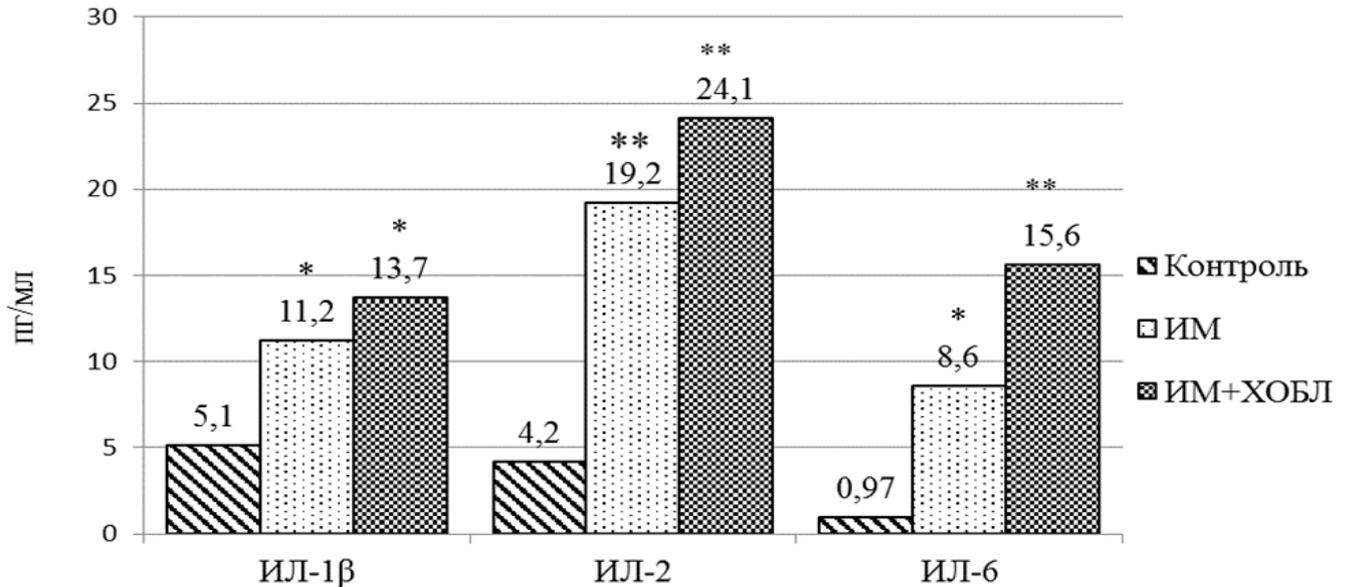


Рисунок 7 – Уровни медианны ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в обследуемых группах (пг/мл).  
Примечание: \* – статистически значимые различия с группой контроля (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ).

В тоже время, наиболее высокие уровни цитокинов регистрировались в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ. Достоверных различий в уровнях ИЛ-1β и ИЛ-2 выявлено не было, в отличие от уровня ИЛ-6, который был статистически значимо выше у пациентов с коморбидной патологией по сравнению со всеми исследуемыми группами. Уровни неоптерина в группе коморбидных пациентов были также статистически значимо выше по сравнению с контролем и группой с ИМ.

## 5.2. Анализ уровней показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от подъема сегмента ST

Ранее было показано, что у пациентов с ИМ при подъеме сегмента ST гораздо чаще регистрировались случаи осложненного течения ИМ [67]. Нами была проанализирована взаимосвязь уровней изученных цитокинов в зависимости от течения ИМ с подъемом сегмента ST или без его подъема. При изучении уровня ИЛ-1 $\beta$  было установлено, что его значения достоверно не отличались между группами пациентов независимо от подъема сегмента ST (рис.8).

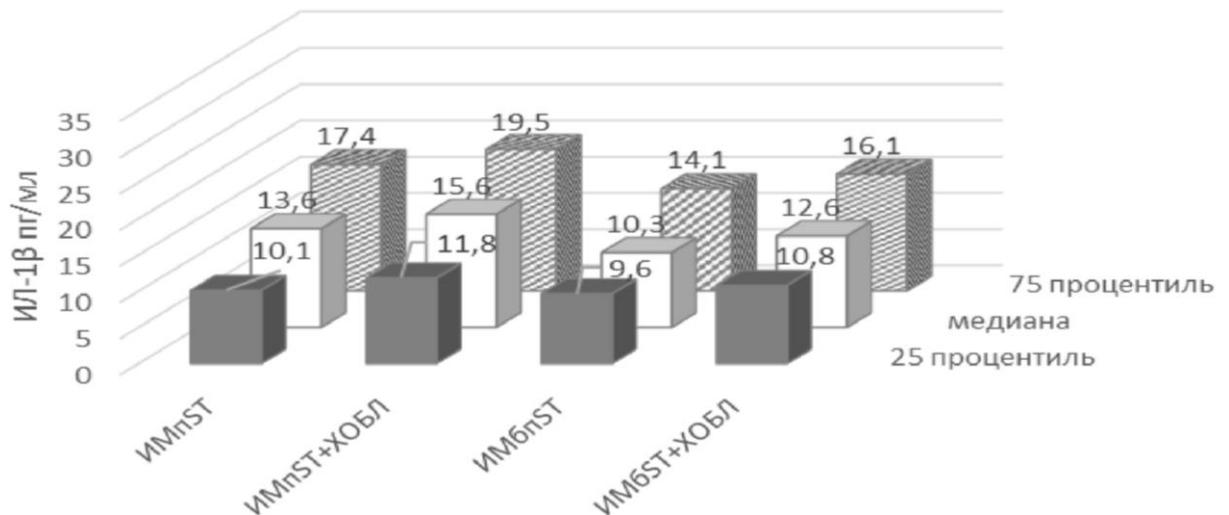


Рисунок 8 – Значение уровня ИЛ-1 $\beta$  в зависимости от подъема сегмента ST.

Как видно на рис. 8 у пациентов с ИМ этот показатель составил: в группе ИМпST - 13,6 [10,1-17,4] пг/мл, а в группе ИМбпST - 10,3 [9,6-14,1] пг/мл. В коморбидной группе при подъёме сегмента ST (ХОБЛ+ИМпST) он был равен 15,6 [11,8-19,5] пг/мл, а в группе ХОБЛ+ИМбпST - 12,6 [10,8-16,1] пг/мл.

Такая же закономерность отмечалась и в отношении ИЛ-2 (рис.9). У больных с подъемом сегмента ST как в группе ИМ (ИМпST), так и в группе ИМ +ХОБЛ (ХОБЛ+ИМпST) статистически значимых различий в концентрации ИЛ-2

выявлено не было. Если в первой группе этот показатель был равен 18,2 [16,0-19,4] пг/мл, то во втором - 19,0 [17,2-21,5] пг/мл. Уровень ИЛ-2 определялся практически на таком же уровне и в группах пациентов, у которых инфаркт миокарда проходил без подъема сегмента ST. В группе ИМбпST этот показатель составил 19,0 [16,9-21,0] пг/мл, а в группе ИМбпST +ХОБЛ - 20,8 [16,5-23,1] пг/мл.

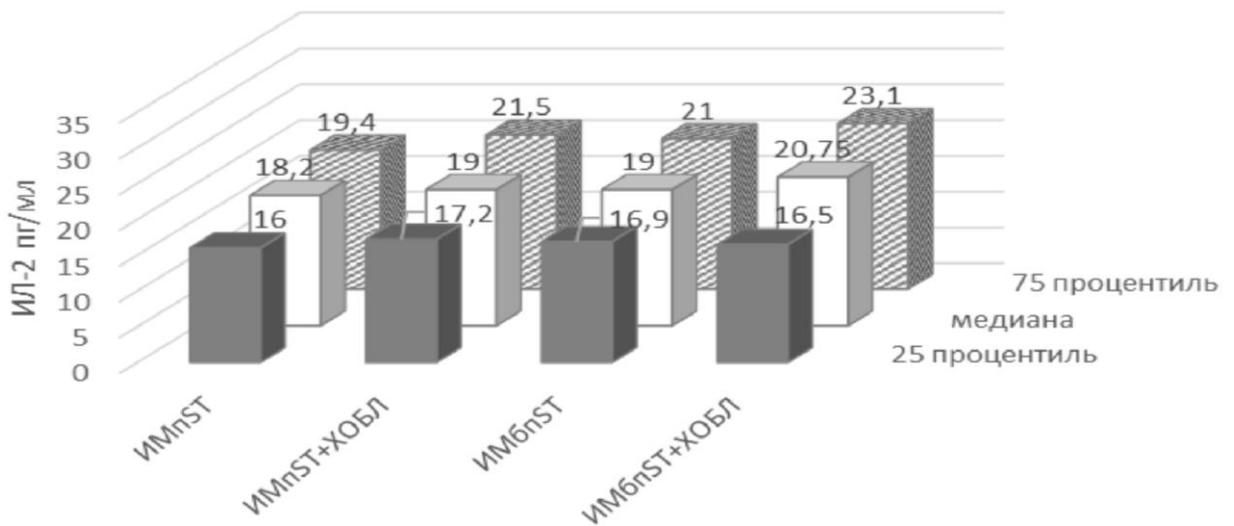


Рисунок 9 – Показатели уровня ИЛ-2 в зависимости от подъема сегмента ST

Статистически достоверные различия в группах были установлены при анализе концентрации ИЛ-6 в зависимости от подъема сегмента ST (рис.10). Самый высокий уровень ИЛ-6 отмечался у пациентов с ИМпST+ХОБЛ, он составил 19,8 [6,8-29,2] пг/мл, что статистически значимо отличалось от данного показателя как в группе пациентов с ИМпST - 8,7 [6,2-18,3] пг/мл ( $p < 0,05$ ), так и в группе ИМбпST - 7,8 [5,8-14,9] пг/мл ( $p < 0,05$ ). В группе коморбидных пациентов без подъема сегмента ST отмечалась тенденция к повышению уровня ИЛ-6, который составил 12,05 [5,5-18,4] пг/мл. Таким образом, из всех изученных интерлейкинов у коморбидных пациентов выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровня только ИЛ-6 при подъеме сегмента ST (рис.11).

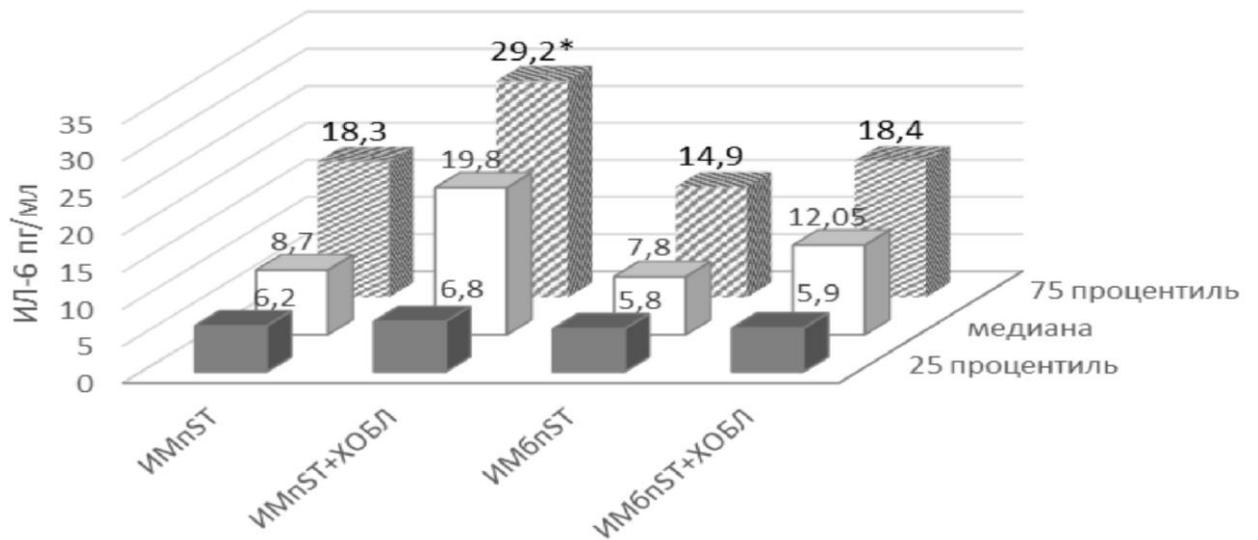


Рисунок 10 – Значение уровней ИЛ-6 в зависимости от подъема сегмента ST. Примечание: \* - – статистически значимые различия с группами ИМпST и ИМбпST,  $p < 0,05$ .

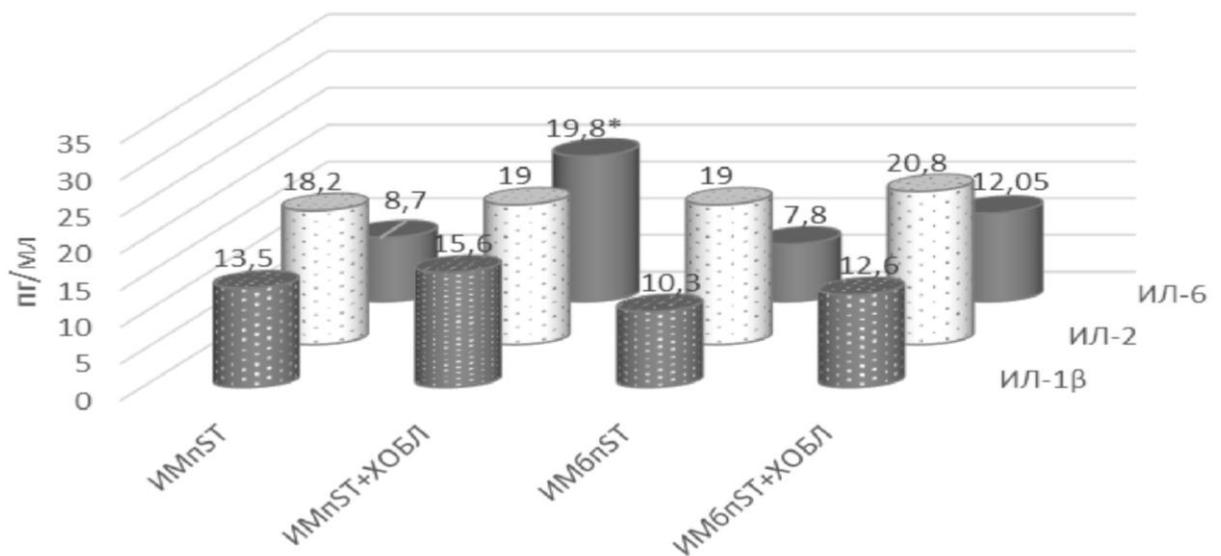


Рисунок 11 – Значение уровня медианы ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в зависимости от подъёма сегмента ST при ИМ (пг/мл). Примечание: \* - – статистически значимые различия с группами ИМпST и ИМбпST,  $p < 0,05$ .

Показатели уровня неоптерина в исследуемых группах в зависимости от подъема сегмента ST представлены на рис. 12. При анализе уровня неоптерина в

исследуемых группах было установлено, что самые высокие его значения определялись в группе коморбидных пациентов ХОБЛ+ИМпST, которые составили 15,9 [8,9-39,1] нмоль/л. Эти показатели статистически значимо ( $p<0,05$ ) превышали уровень неоптерина в аналогичной коморбидной группе пациентов, у которых на ЭКГ отсутствовал подъем сегмента ST – 12,1 [7,2-23,7] нмоль/л и в группах пациентов с монозологией ( $p<0,01$ ). В группах пациентов с ИМ уровень неоптерина статистически не различался. Так, если в группе ИМпST этот показатель составил 8,9 [4,2-14,9] нмоль/л, то в группе ИМбST – 7,5 [3,7-10,2] нмоль/л.

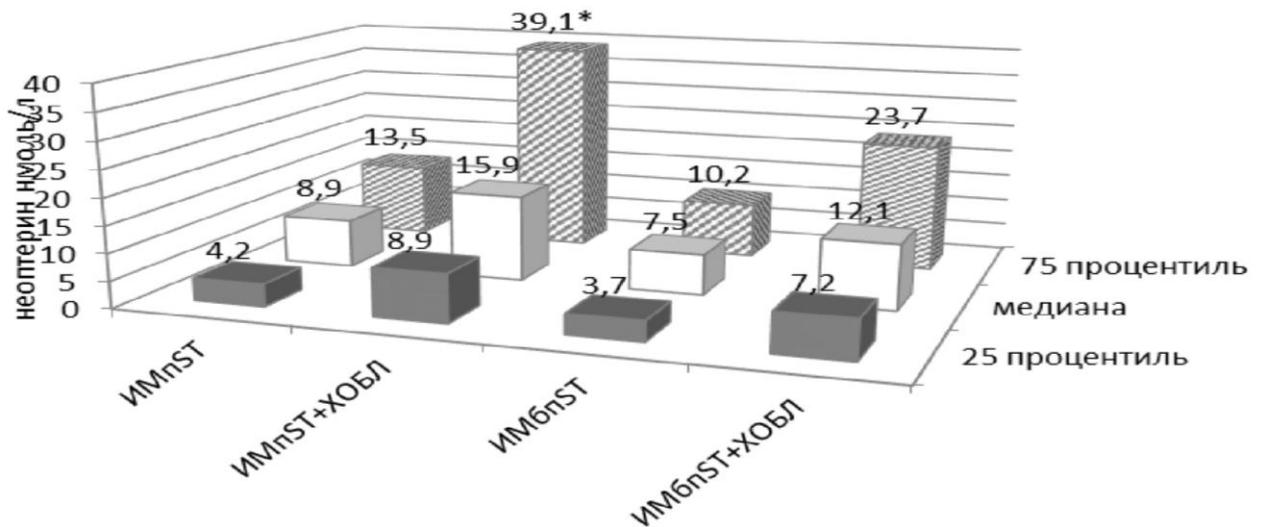


Рисунок 12 – Показатели уровня неоптерина в зависимости от подъема сегмента ST. Примечание: \* – статистически значимые различия со всеми группами пациентов,  $p<0,05$ .

Таким образом, при анализе всех исследуемых цитокинов в зависимости от подъема на ЭКГ сегмента ST только у пациентов в коморбидной группе отмечалось достоверное повышение уровня ИЛ-6 и неоптерина.

### 5.3. Анализ уровней показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от времени госпитализации

Нами была проанализирована взаимосвязь уровней цитокинов от времени госпитализации пациентов с ИМ. Так уровень ИЛ-1 $\beta$  составил 9,9 [8,6-13,1] пг/мл при постановке диагноза в первые 12 часов (рис.13). При диагностировании ИМ в более поздние сроки уровень ИЛ-1 $\beta$  был 11,3 [9,8-17,9] пг/мл, что статистически не отличалось от показателей при ранней госпитализации. Такая же закономерность отмечалась и в группе коморбидных пациентов: при диагностировании ИМ в первые часы уровни ИЛ-1 $\beta$  составили 12,9 [9,2-17,3] пг/мл, а в более поздние сроки - 13,6 [10,6-19,6] пг/мл.

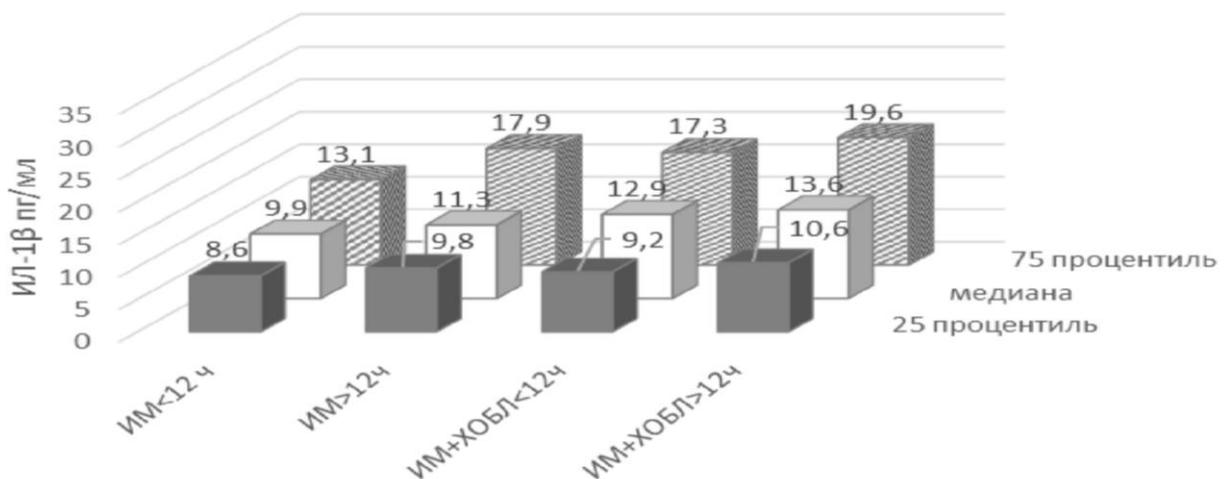


Рисунок 13 – Значение уровня ИЛ-1 $\beta$  в зависимости от времени госпитализации

При анализе уровней ИЛ-2 в зависимости от времени госпитализации также не было выявлено статистических различий (рис.14). При госпитализации пациента до 12 часов от момента начала заболевания уровень ИЛ-2 составил 18,9 [14,7-21,5] пг/мл, а позже 12 час. - 19,1 [16,9-25,0] пг/мл. В коморбидных группах пациентов при ранней госпитализации уровень ИЛ-2 был 19,5 [16,3-23,2] пг/мл, а при поздней госпитализации (ИМ < 12 час) - 22,3 [17,1-28,1] пг/мл.

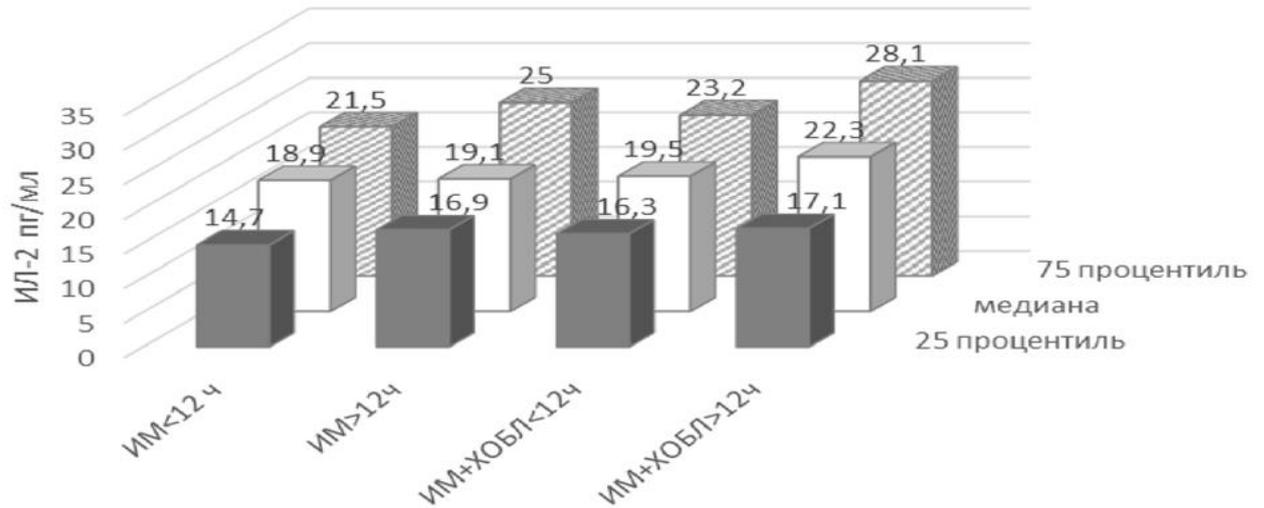


Рисунок 14 – Показатели уровня ИЛ-2 в зависимости от времени госпитализации

Статистически значимые отличия были выявлены только при анализе уровня ИЛ-6 в группе коморбидных пациентов (рис.15).

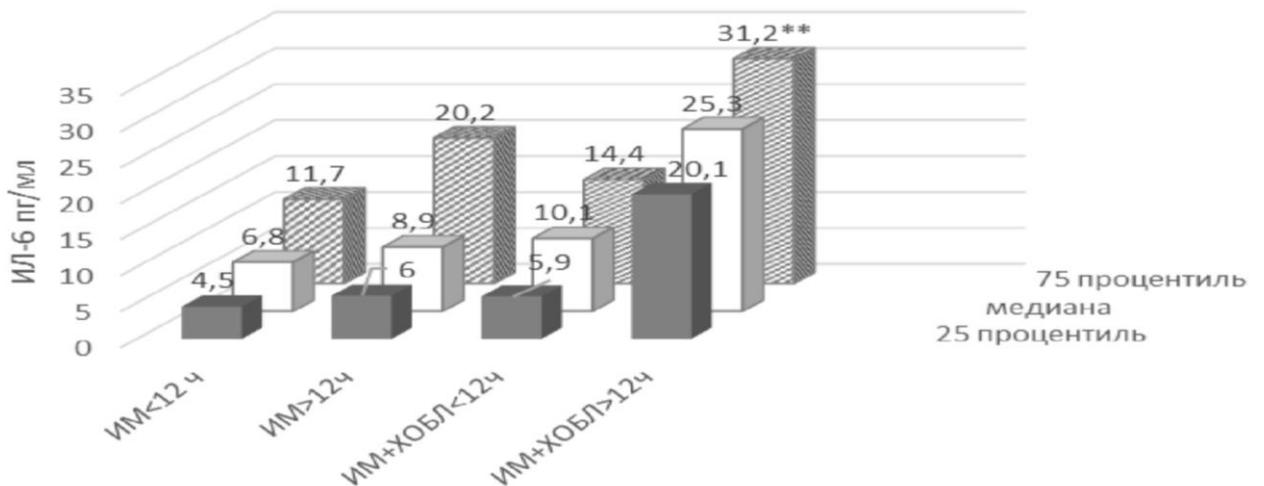


Рисунок 15 – Показатели уровня ИЛ-6 в зависимости от времени госпитализации  
Примечание: \*\* - статистически значимые различия с группой ИМ+ХОБЛ >12час,  $p < 0,01$ .

Как видно на рис.15 у пациентов с ИМ, диагностированным в первые 12 часов от начала заболевания, уровень ИЛ-6 составил 6,8 [4,5-11,7] пг/мл, что

статистически не отличалось от показателей ИЛ-6 при диагностировании ИМ в более поздние сроки. Однако отмечалась явная тенденция к его повышению до уровня 8,9 [6,0-20,2] пг/мл. В то же время, когда ИМ развивался на фоне ХОБЛ наблюдалась несколько иная ситуация. Если в ранние сроки госпитализации уровень ИЛ-6 составил 10,1 [5,9-14,4] пг/мл, то при диагностировании ИМ на фоне ХОБЛ в более поздние сроки уровень ИЛ-6 заметно возрастал, достигая значений 25,3 [20,1-31,2] пг/мл, что было статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) данного показателя по сравнению со всеми группами пациентов.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено нарастание уровня ИЛ-6 в зависимости от времени госпитализации (рис.16).

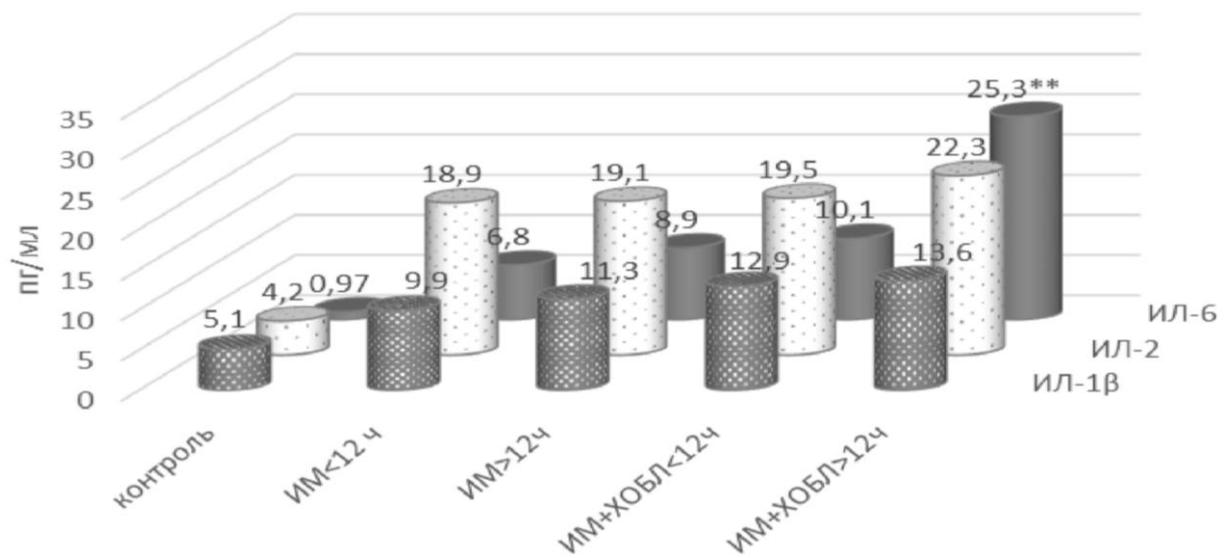


Рисунок 16 – Значение уровня медиан ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от времени госпитализации. Примечание: \*\* - статистически значимые различия со всеми группами,  $p < 0,01$ .

При исследовании уровня неоптерина в зависимости от времени госпитализации было установлено, что чем позже был диагностирован ИМ в группе коморбидных пациентов, тем выше был уровень неоптерина (рис.17). При госпитализации пациентов с ИМ до 12 часов уровень неоптерина составил 6,8 [4,610,4] нмоль/л, что не отличалось от группы ИМ при более поздней

госпитализации – 8,5 [5,5-14,7] нмоль/л. В тоже время при постановке диагноза ИМ на фоне ХОБЛ позже 12 часов от начала заболевания уровень неоптерина статистически значимо повышался до 16,6 [8,9-39,1] нмоль/л в сравнении как с коморбидной группой при ранней госпитализации – 9,9 [7,8-14,9] нмоль/л ( $p < 0,05$ ), так и с группами с моноэтиологией независимо от времени госпитализации ( $p < 0,01$ ).

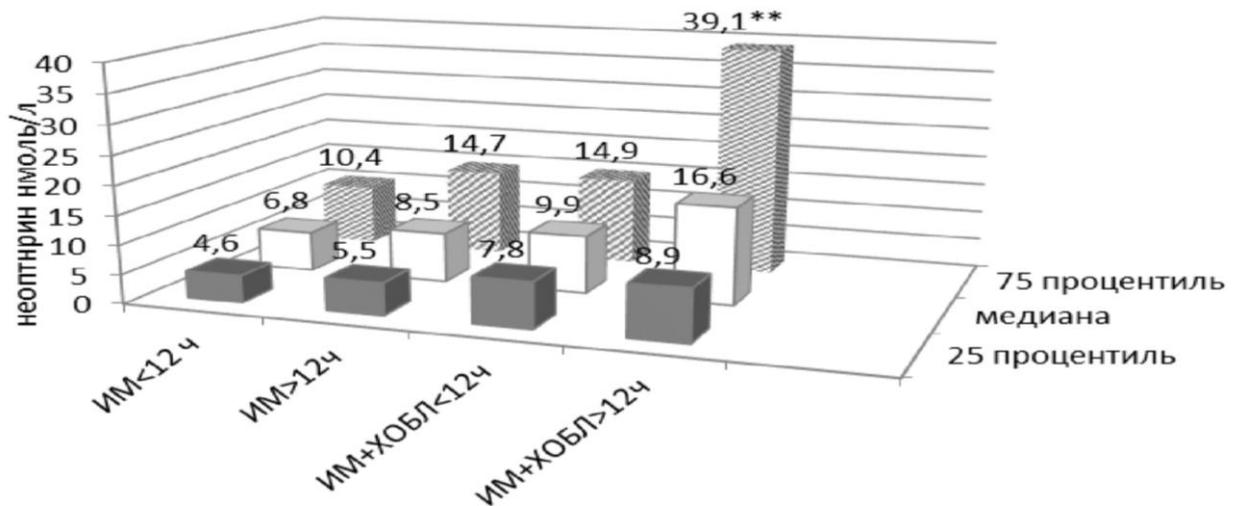


Рисунок 17 – Показатели уровня неоптерина в зависимости от времени госпитализации. Примечание: \*\* - статистически значимые различия группы ИМ+ХОБЛ >12час со всеми группами пациентов,  $p < 0,01$ .

Связь увеличения уровня неоптерина со временем возникновения инфаркта миокарда в коморбидной группе вероятно обусловлена накоплением токсических метаболитов, что являлось следствием как асептического некроза кардиомиоцитов, так и хронического воспаления с цитокиновым дисбалансом. Для подтверждения этого предположения нам представлялось интересным проанализировать ряд клинико-лабораторных показателей (уровень молочной кислоты и коэффициент нейтрофилы/лимфоциты), а также частоту пульса, косвенно подтверждающих накопление токсических метаболитов, в зависимости от времени госпитализации (табл.10). В результате было выявлено, что чем больше времени проходит от начала

заболевания, тем больше нарастает степень интоксикации, особенно у пациентов с кардиально – респираторной патологией. Так, у пациентов с ИМ+ХОБЛ, госпитализированных в сроки позже 12 часов от начала заболевания средняя частота пульса составила  $134 \pm 3,0$  удара в 1 минуту, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению как с коморбидной группой при ранней госпитализации ( $111,2 \pm 2,7$ ), так и с группами ИМ при госпитализации позже ( $87,2 \pm 1,3$ ) или раньше 12 час ( $78,6 \pm 1,6$ ).

Таблица 10 – Значение клинико-лабораторных показателей у исследуемых пациентов в зависимости от времени госпитализации ( $M \pm m$ )

Показатель	ИМ <12 час	ИМ >12час	ИМ+ХОБЛ <12 час	ИМ+ХОБЛ >12час
ЧСС	$78,6 \pm 1,6$	$87,2 \pm 1,3$	$111,2 \pm 2,7$	$134 \pm 3,0^*$
Молочная кислота, ммоль/л	$2,2 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,7$	$6,5 \pm 0,9$	$9,2 \pm 1,0^*$
Коэффициент нейтрофилы/лим фоциты	$1,9 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,9^*$

Примечание: \*- статистически значимые различия с группами ИМ,  $p < 0,05$

Концентрация молочной кислоты также больше всего нарастала у пациентов в группе ИМ+ХОБЛ с поздней госпитализацией. Этот показатель составил  $9,2 \pm 1,0$  ммоль/л, что было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) показателей в аналогичной группе при госпитализации в первые 12 час от начала болезни ( $6,5 \pm 0,9$  ммоль/л), так и по сравнению с группами ИМ с ранней ( $2,2 \pm 0,5$  ммоль/л) и поздней госпитализацией ( $3,8 \pm 0,7$  ммоль/л).

Такая же тенденция отмечалась и в отношении коэффициента нейтрофилы/лимфоциты. На раннем этапе госпитализации этот коэффициент составлял в коморбидной группе -  $3,5 \pm 0,8$ , а в группе с мононозологией -  $1,9 \pm 0,3$ . При поздней госпитализации этот показатель был статистически значимо повышен

( $p < 0,05$ ) в коморбидной группе ( $4,2 \pm 0,9$ ) по сравнению с группами ИМ независимо от времени госпитализации.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная зависимость средней силы между уровнями неоптерина и молочной кислоты  $r = 0,53$  ( $p = 0,041$ ), содержанием неоптерина и коэффициентом нейтрофилы/лимфоциты  $r = 0,68$  ( $p = 0,016$ ). Выявленные взаимосвязи позволили сделать вывод об увеличении продукции неоптерина по мере нарастания степени интоксикации.

Таким образом, увеличение концентрации ИЛ-6 и неоптерина при ИМ на фоне ХОБЛ в течение первых 48 часов можно расценить как прогностически неблагоприятный признак течения заболевания.

#### 5.4. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от наличия осложнений

Для изучения влияния цитокинов на клинически значимые исходы ИМ у больных с ХОБЛ, нами была проанализирована ассоциация их уровня с наличием ранних осложнений ИМ – кардиогенного шока, отека легких и нарушений ритма.

При анализе уровня ИЛ-1 $\beta$  (табл. 11) самые высокие статистически значимые показатели отмечались у коморбидных пациентов с отеком легких –  $15,7$  [ $13,8-19,6$ ] пг/мл по сравнению с группой контроля -  $5,1$  [ $4,7-6,9$ ] пг/мл ( $p < 0,01$ ). Однако при сравнении данного показателя в группе ИМ с таким же осложнением -  $13,8$  [ $11,9-17,7$ ] пг/мл отличия были статистически не значимы. Аналогичная картина в уровнях ИЛ-1 $\beta$  наблюдалась и в других группах с осложненным течением ИМ. Так, у пациентов с кардиогенным шоком как в группе с мононозологией -  $13,5$  [ $11,3-16,4$ ] пг/мл, так и в коморбидной группе -  $14,9$  [ $11,7-18,5$ ] пг/мл уровень ИЛ-1 $\beta$  был статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше контрольных значений, но достоверных отличий между группами пациентов выявлено не было. У пациентов с ИМ, осложненным нарушениями ритма и проводимости, статистически значимых различий между группами пациентов не выявлено, хотя по сравнению с группой здоровых лиц как у пациентов с ИМ -  $12,2$  [ $10,7-14,3$ ]

пг/мл, так и в группе ИМ на фоне ХОБЛ - 13,6 [10,8-16,1] пг/мл отмечались статистически значимые различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11 – Уровни ИЛ-1 $\beta$  (пг/мл) в зависимости от вида осложнений инфаркта миокарда на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ (n=13)	ИМ + ХОБЛ (n=20)
Нарушения ритма и проводимости	12,2 [10,7-14,3]*	13,6 [10,8-16,1]*
Кардиогенный шок	13,5 [11,3-16,4]**	14,9 [11,7-18,5]**
Отек легких	13,8 [11,9- 17,7]**	15,7 [13,8-19,6]**
Контроль	5,1 [4,7-6,9]	

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – статистически значимые различия с группой контроля; в скобках представлены медианы и 25 и 75 перцентили.

Уровни ИЛ-2 (табл. 12) среди пациентов с отеком легких также были статистически значимо самыми высокими в группе ИМ+ХОБЛ – 25,3 [19,3-27,8] пг/мл по сравнению с группой контроля 4,2 [2,2-7,7] пг/мл ( $p < 0,01$ ), но не отличались от группы ИМ с таким же осложнением- 19,1 [15,4-23,9] пг/мл.

Таблица 12 – Уровни ИЛ-2 (пг/мл) в зависимости от вида осложнений инфаркта миокарда на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ (n=13)	ИМ + ХОБЛ (n=20)
Нарушения ритма и проводимости	18,7 [14,9-22,5]*	20,4 [16,1-24,8]*
Кардиогенный шок	20,6 [16,7-24,9]**	24,2 [19,7-26,8]**
Отек легких	19,1 [15,4-23,9]**	25,3 [19,3-27,8]**
Контроль	4,2 [2,2-7,7]	

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  – статистически значимые различия с группой контроля.

При кардиогенном шоке также отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 по сравнению с группой контроля - 4,2 [2,2-7,7] пг/мл как у пациентов с ИМ - 20,6 [16,7-24,9] пг/мл, так и в коморбидной группе - 24,2 [19,7-26,8] пг/мл ( $p < 0,01$ ), при отсутствии достоверных отличий между группами пациентов. У пациентов с нарушениями ритма и проводимости уровень ИЛ-2 в группе ИМ составил 18,7 [14,9-22,5] пг/мл, а в группе ИМ + ХОБЛ - 20,4 [16,1-24,8] пг/мл, что было статистически значимо выше чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), но при межгрупповом сравнении их уровни были сопоставимы.

Уровень ИЛ-6 (рис.18) был сопоставим в группах с неосложненным течением ИМ в виде мононозологии и неосложненным его течением на фоне ХОБЛ - 7,1 [5,7-13,9] пг/мл и 10,5 [8,7-17,25] пг/мл соответственно. Уровень ИЛ-6 у пациентов с осложненным ИМ был статистически значимо выше 12,05 [7,5-18,4] пг/мл ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с неосложненным течением ИМ - 7,1 [5,7-14,9] пг/мл. Самый высокий уровень ИЛ-6 регистрировалась в группе пациентов с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ - 19,8 [12,3-24,5] пг/мл.

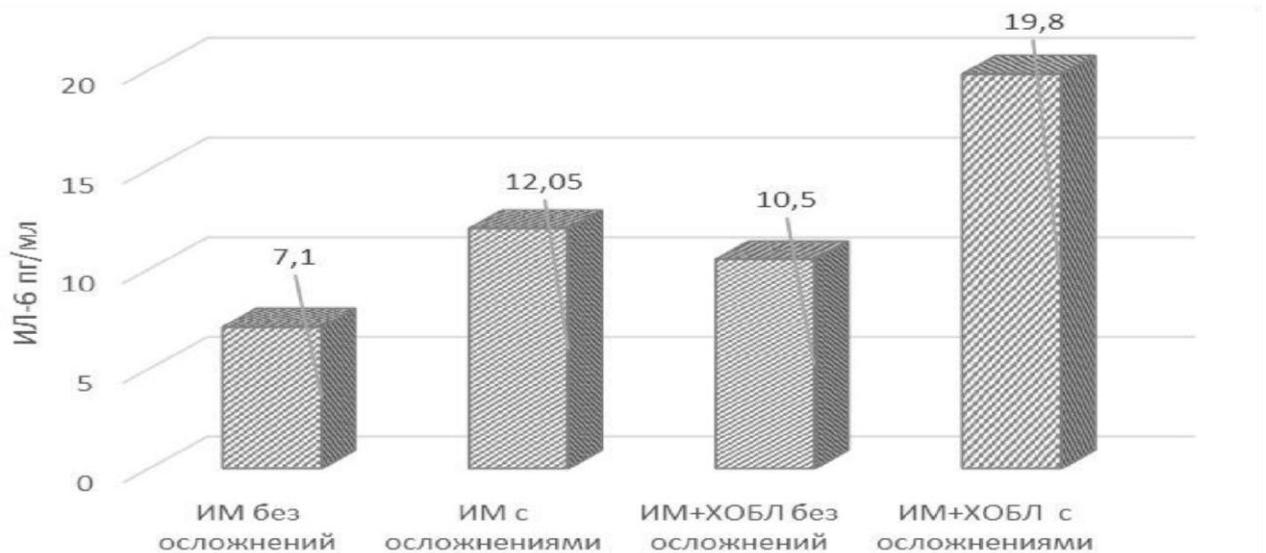


Рисунок 18 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в обследованных группах в зависимости от наличия осложнений в остром периоде инфаркта миокарда

При анализе уровня ИЛ-6 в зависимости от вида осложнения была установлена следующая закономерность (табл.13). Во всех группах пациентов отмечались статистически значимо более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с контролем.

Таблица 13 – Уровни ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от вида осложнений инфаркта миокарда на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ (n=13)	ИМ + ХОБЛ (n=20)
Нарушения ритма и проводимости	9,7 [7,4-14,9] p <sub>1</sub> <0,01	10,6 [8,1-16,8] p <sub>1</sub> <0,01
Кардиогенный шок	13,3 [9,6-18,6] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	23,2 [12,4-26,5] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Отек легких	15,1 [10,4-19,9] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	20,1 [15,4-29,9] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Контроль	0,97 [0,2-4,2]	

Примечание: p<sub>1</sub> - с группой контроля; p<sub>2</sub> – с пациентами с нарушениями ритма и проводимости; p<sub>3</sub> – с пациентами ИМ с аналогичным осложнением.

У пациентов с ИМ, осложненным нарушениями ритма и проводимости, уровень ИЛ-6 – 9,7 [7,4-14,9] пг/мл был сопоставим с пациентами группы ИМ+ХОБЛ с аналогичными осложнениями – 10,6 [8,1-16,8] пг/мл. У пациентов с явлениями острой левожелудочковой недостаточности в остром периоде заболевания регистрировались более высокие показатели ИЛ-6. Так, при наличии кардиогенного шока у пациентов с ИМ+ХОБЛ уровень ИЛ-6 – 23,2 [12,4-26,5] пг/мл был статистически значимо (p<0,05) выше, чем у пациентов с аналогичным осложнением при ИМ - 13,3 [9,6-18,6] пг/мл. Полученные значения превышали уровни ИЛ-6 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости в соответствующих группах (p <0,05). Среди пациентов с отеком легких уровень ИЛ-6 составил 15,1 [8,4-18,5] пг/мл у пациентов с ИМ и 20,1 [15,4-29,9] пг/мл у пациентов с ИМ+ХОБЛ, что статистически значимо (p<0,05) превышало аналогичные показатели у пациентов с нарушениями ритма и было сопоставимо с

уровнями ИЛ-6 у пациентов с кардиогенным шоком в соответствующих группах. В группе ИМ+ХОБЛ уровень ИЛ-6 был самый высокий по сравнению с пациентами с ИМ независимо от типа осложнения ( $p < 0,05$ ).

При анализе уровня неоптерина в зависимости от вида осложнений ИМ (табл.14) выявлены статистически значимые отличия.

Таблица 14 – Уровни неоптерина (нмоль/л) в зависимости от вида осложнений инфаркта миокарда на госпитальном периоде

Осложнение	ИМ (n=13)	ИМ + ХОБЛ (n=20)
Нарушения ритма и проводимости	9,5 [6,1-11,4]	16,13 [11,8-28,2] $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
Кардиогенный шок	12,6 [9,8-14,7] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	30,3 [18,7-38,8] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Отек легких	12,1 [8,3-13,4] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	23,6 [13,4-32,5] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Контроль	6,6 [2,1-10,3]	

Примечание:  $p_1$  - с группой контроля;  $p_2$  – с пациентами с нарушениями ритма и проводимости в данной группе;  $p_3$  – с пациентами ИМ с аналогичным осложнением ИМ

В коморбидной группе отмечалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение уровня неоптерина при всех видах осложнения ИМ по сравнению с контролем - 6,6 [2,1-10,3] нмоль/л. У пациентов с кардиогенным шоком уровень неоптерина в коморбидной группе – 30,3 [18,7-38,8] нмоль/л был статистически значимо выше по сравнению как с группой ИМ с аналогичным осложнением - 12,6 [9,8-14,7] нмоль/л ( $p < 0,05$ ), так и с коморбидными пациентами с нарушениями ритма и проводимости - 16,13 [11,8-28,2] нмоль/л ( $p < 0,05$ ). У пациентов с отеком легких в группе ИМ на фоне ХОБЛ уровень неоптерина составил 23,6 [13,4-32,5] нмоль/л, что было статистически значимо выше чем в аналогичной группе ИМ - 12,1 [8,3-13,4] нмоль/л ( $p < 0,05$ ), и чем в группе ИМ+ХОБЛ с нарушениями ритма и

проводимости ( $p < 0,05$ ). В последней группе отмечалось статистически значимое превышение уровня неоптерина, чем в группе ИМ с аналогичным осложнением – 9,5 [6,1-11,4] нмоль/л ( $p < 0,05$ ). В группах ИМ как с кардиогенным шоком - 12,6 [9,8-14,7] нмоль/л ( $p < 0,05$ ), так и с отеком легких - 12,1 [8,3-13,4] нмоль/л уровень неоптерина был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе с нарушением ритма и проводимости.

Таким образом, высокие уровни циркулирующих ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и неоптерина отражают более выраженную системную воспалительную реакцию у больных с ИМ. В группе коморбидных пациентов высокие уровни ИЛ-6 и неоптерина являются независимыми маркерами для повышенного риска развития осложнений при инфаркте миокарда.

#### 5.5. Анализ показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина у исследуемых лиц в зависимости от глубины поражения миокарда

Представлялось перспективным проанализировать уровни изучаемых цитокинов в зависимости от глубины поражения миокарда (табл.15). Установлено, что у пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда отмечалась тенденция к повышению уровня ИЛ-1 $\beta$  как в группе ИМ -12,9 [10,5-17,4] пг/мл, так и в коморбидной группе - 16,2 [13,1-19,5] пг/мл по сравнению с аналогичными группами с нетрансмуральным поражением миокарда. В группе ИМ этот показатель составил 10,5 [9,6-12,4] пг/мл, а в коморбидной группе - 13,8 [10,8-16,5] пг/мл. При анализе уровней ИЛ-2 выявлено повышение его значений у пациентов с трансмуральным ИМ. Так, в группе с мононозологией этот показатель составил 19,1 [16,2-24,7] пг/мл, а у коморбидных пациентов - 25,8 [21,4-27,8] пг/мл. При нетрансмуральном ИМ уровень ИЛ-2 был 18,9 [14,7-21,9] пг/мл в группе с мононозологией и 23,9 [16,1-24,8] пг/мл в аналогичной коморбидной группе пациентов.

Таблица 15 – Уровни цитокинов в зависимости от глубины поражения миокарда

Показатели	ИМ		ИМ + ХОБЛ	
	трансмуральный n=16	нетрансмуральный n=12	трансмуральный n=21	нетрансмуральный n=16
ИЛ-1 $\beta$ пг/мл	12,9[10,5-17,4]	10,5 [9,6-12,4]	16,2 [13,1-19,5]	13,8 [10,8-16,5]
ИЛ-2 пг/мл	19,1[16,2-24,7]	18,9[14,7-21,9]	25,8 [21,4-27,8]	23,9 [16,1-24,8]
ИЛ-6 пг/мл	14,7 [7,4-19,9] p1<0,05	8,8 [6,1-15,2]	25,6[17,7-28,4] p1<0,01 p2 <0,05 p3<0,05	14,6 [6,5-18,3]
Неоптерин нмоль/л	8,3 [5,2-14,7]	6,3 [4,5-10,3]	24,7 [11,6-38,8] p1<0,01 p2<0,05 p3<0,05	12,6 [8,7-15,2]

Примечание: p1 –с группой нетрансмуральный ИМ; p2 –с группой пациентов с трансмуральным ИМ; p3 –с группой пациентов нетрансмуральный ИМ +ХОБЛ.

Уровень ИЛ-6 был статистически значимо повышен у пациентов с трансмуральным ИМ как в группе с мононозологией - 14,7 [7,4-19,9] пг/мл ( $p<0,05$ ), так и в коморбидной группе - 25,6 [17,7-28,4] пг/мл ( $p<0,01$ ) по сравнению с группой с нетрансмуральным ИМ - 8,8 [6,1-15,2] пг/мл. Уровень ИЛ-6 в группе коморбидных пациентов с трансмуральным ИМ был статистически значимо выше как с аналогичной группой с мононозологией ( $p<0,05$ ), так и с группой с нетрансмуральным ИМ + ХОБЛ - 14,6 [6,5-18,3] пг/мл ( $p<0,05$ ).

Уровень неоптерина также был самым высоким в группе коморбидных пациентов с трансмуральным ИМ и составлял 24,7 [11,6-38,8] нмоль/л. Эти значения были статистически значимо выше данного показателя в группах с нетрансмуральным ИМ: в группе с мононозологией он составил 6,3 [4,5-10,3] нмоль/л ( $p<0,05$ ), а в коморбидной группе-12,6 [8,7-15,2] нмоль/л ( $p<0,05$ ). Кроме того, статистически достоверные различия отмечались и при сравнении с группой с трансмуральным ИМ - 8,3 [5,2-14,7] нмоль/л ( $p<0,05$ ).

Таким образом, при трансмуральном инфаркте миокарда наблюдалось достоверное повышение уровней ИЛ- 6 и неоптерина, особенно выраженное в группе коморбидных больных.

### 5.6. Анализ корреляционных зависимостей изученных параметров

Учитывая, что появление внеклеточного Hsp70, играющего двойную роль как шаперона и цитокина, является сигналом активации иммунного ответа с индукцией провоспалительных цитокинов, мы проанализировали корреляционную зависимость между HSP70 с уровнями изученных цитокинов, а также рядом лабораторно - инструментальных показателей (табл.17). Было установлено, что у пациентов с ИМ+ХОБЛ отмечается прямая корреляционная связь с объемом форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). Уровень HSP70 также находился в прямой корреляционной связи с парциальным давлением кислорода в крови ( $pO_2$ ) ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ) и обратной корреляционной зависимости от парциального давления углекислого газа в крови ( $pCO_2$ ) ( $r= -0,38$ ,  $p<0,05$ ). Была установлена прямая корреляционная связь уровня HSP70 с ИЛ-6 ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), а также HSP70 с неоптеринем ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 17 – Корреляционные связи уровня HSP70 у пациентов с ИМ + ХОБЛ с рядом лабораторно-инструментальных показателей

Показатели	Коэффициент корреляции, r	Достоверность
ОФВ1	0,34	$p<0,05$
ИЛ-6	0,83	$p<0,01$
ИЛ-1 $\beta$	0,28	$p=0,17$
ИЛ-2	0,31	$p=0,15$
Неоптерин	0,64	$p<0,05$
$PO_2$	0,65	$p<0,05$
$PCO_2$	-0,38	$p<0,05$

Кроме того, при коморбидной патологии получена значимая взаимосвязь (рис.19) уровня ИЛ-6 с ИЛ-2 ( $r=0,886$ ;  $p<0,01$ ), корреляционная связь средней силы уровня ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-2 ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), и уровня ИЛ-2 с неоптерином ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), что подчеркивает однонаправленность динамики компонентов цитокинового каскада при реализации воспалительного ответа у пациентов с ИМ+ХОБЛ.

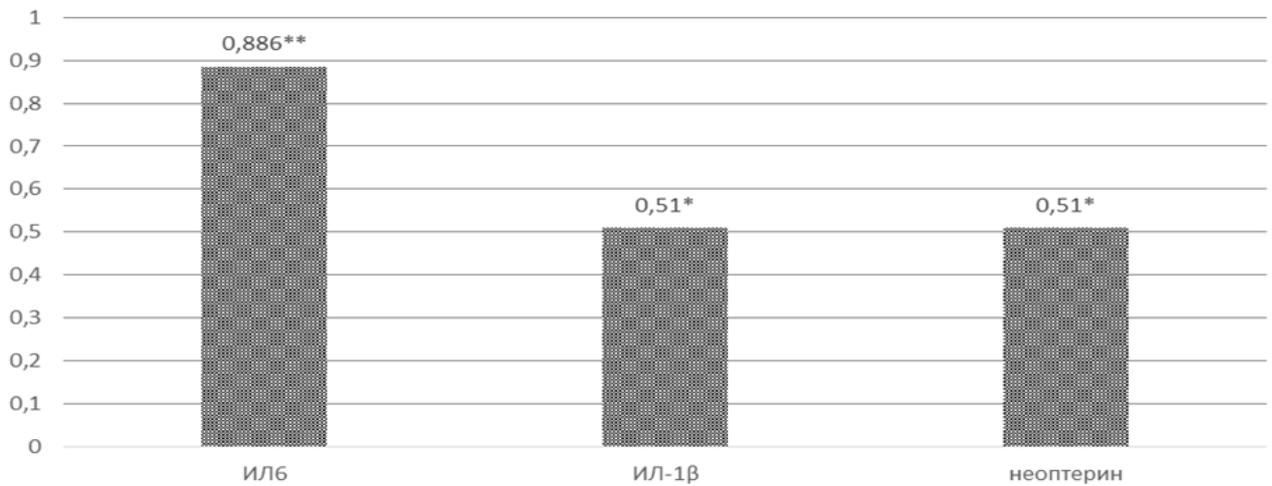


Рисунок 19 – Коэффициенты корреляции с ИЛ-2 (\*\*-  $p$  для коэффициента корреляции  $<0,01$ , \* -  $p$  для коэффициента корреляции  $<0,05$ ).

## ГЛАВА 6. МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (НАРУШЕНИЯ РИТМА, ОСТРАЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОТЕК ЛЕГКИХ, КАРДИОГЕННЫЙ ШОК) У БОЛЬНЫХ С ХОБЛ

С целью улучшения прогнозирования течения острого инфаркта миокарда у больных с ХОБЛ в рамках данного исследования было проведено наблюдение за 37-ю пациентами с указанной коморбидностью и предпринята попытка прогнозирования осложненного течения инфаркта у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ.

Для решения поставленной задачи использовался ППП SPSS 26.0 и метод включения переменных – обратный Wald. В качестве возможных предикторов осложненного течения рассматривались основные клиничко-анамнестические параметры (возраст; пол, длительность симптомов ИБС, наличие стенокардии, длительность АГ в анамнезе, САД, ДАД), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований (выраженность бронхообструкции, количество выкуренных пачка/лет, количество пораженных коронарных сосудов, фракция изгнания левого желудочка, содержание в крови HSP 70, циркулирующих аннексин V мононуклеаров на разных стадиях апоптоза, уровни ИЛ - 1 $\beta$ , 2, 6 и неоптерина.

В качестве исхода в медико-статистической модели рассматривались два варианта развития событий в остром периоде инфаркта миокарда: 1 – осложнения развивались, 0 – осложнения не развивались.

Порог отсечения был принят равным 0,5. Если в результате расчетов рассчитанное значение вероятности меньше 0,5, то предполагается, что событие не наступит, если равно или превышает 0,5 - предполагается, что событие наступит.

При анализе частоты встречаемости из изученных лабораторно-диагностических признаков в алгоритме прогностически значимыми оказались показатели циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза

и неоптерина. Вероятность развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность) на основании полученных данных рассчитывали с помощью следующего уравнения:

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

где:  $p$  – вероятность наступления исхода (развития осложнений у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ) в долях единицы;

$e$  – число Эйлера, равное 2,71828;

$z$  – показатель степени в логистической функции, определяемый по формуле:

$$z = -20,897 + 1,307 \times X_{\text{аннекс}} + 1,015 \times X_{\text{неопт}}$$

1,307 – коэффициент первой переменной,

$X_{\text{аннекс}}$  – уровень циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза, %,

1,015 – коэффициент второй переменной,

$X_{\text{неопт}}$  – уровень неоптерина в сыворотке крови, нмоль/л,

-20,897 – константа.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, увеличение уровня циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза на 1% повышает риск развития осложнений инфаркта миокарда (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ в 2,8 раз (95% ДИ: 1,12-6,82), а увеличение уровня неоптерина на 1 нмоль/л увеличивает риск развития данных осложнений в 3,7 раза (95% ДИ: 1,18-11,6).

На рисунке 20 сопоставлены значения отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель.

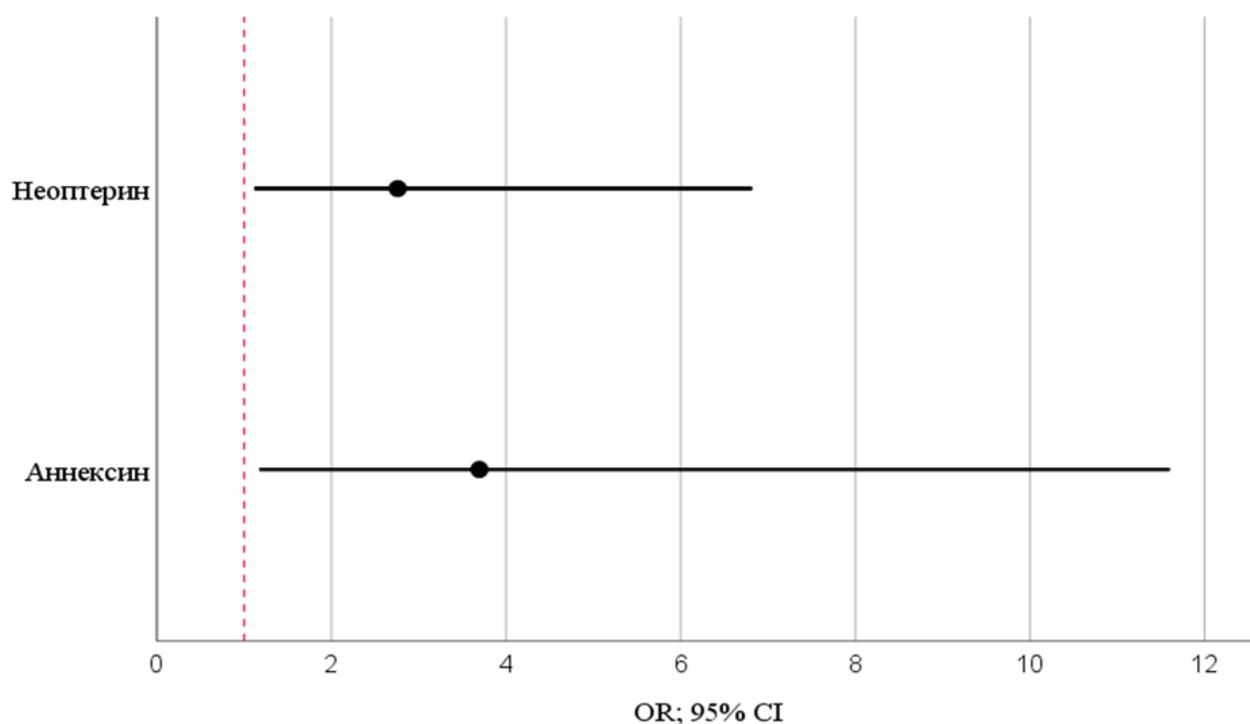


Рисунок 20– Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов прогнозирования осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ

Оценка модели производилась с использованием Omnibus Test ( $\chi^2=89,147$ ,  $df=2$ ;  $p<0,001$ ), результаты которого указывают на ее статистическую значимость (табл.18).

Таблица 18 – Результаты Omnibus Test

Шаг 1	$\chi^2$	Число степеней свободы	Уровень значимости
Шаг	89,147	2	<0,001
Блок	89,147	2	<0,001
Модель	89,147	2	<0,001

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, данная модель учитывает 94,3% факторов, определяющих вероятность развития

осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ.

В классификационной таблице 19 приведены наблюдения за больными с острым ИМ на фоне ХОБЛ (0 - осложнения не развивались, 1 - развивались) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанной модели.

Таблица 19 – Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Развитие осложнений		Процент правильных прогнозов
		Нет	Да	
Развитие осложнений	Нет	16	1	94,1
	Да	1	19	95,0
Суммарный процентный показатель - 94,6				

Из 37-и (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 19-и пациентов (29,7%), «ложно-» (прогнозировано отсутствие жизнеугрожающих осложнений, реально - развивались жизнеугрожающие осложнения) результаты – у 1-го пациента (2,7%). «Строго -» результаты получены у 16-и пациентов (43,2%), «ложно +» (прогнозировано развитие жизнеугрожающих осложнений, реально – отсутствие жизнеугрожающих осложнений) результат получен у 1-го пациента (2,7%). Таким образом, правильно было распознано 35 случаев, что составило 94,6%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 95,0%. ДС – 94,1%. ДЭ – 94,6%. ПЦПР составила 95,0%. ПЦОР – 94,1%.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда (Wald). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 20 – Переменные в медико-статистической модели

Шаг 1	$\beta$ -коэффициент регрессии	Значение статистического критерия Wald	p
Уровень циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза	1,307	2,550	0,025
Неоптерин	1,015	2,437	0,028
Константа	-20,897	3,836	0,05

Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC - анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рис.21).

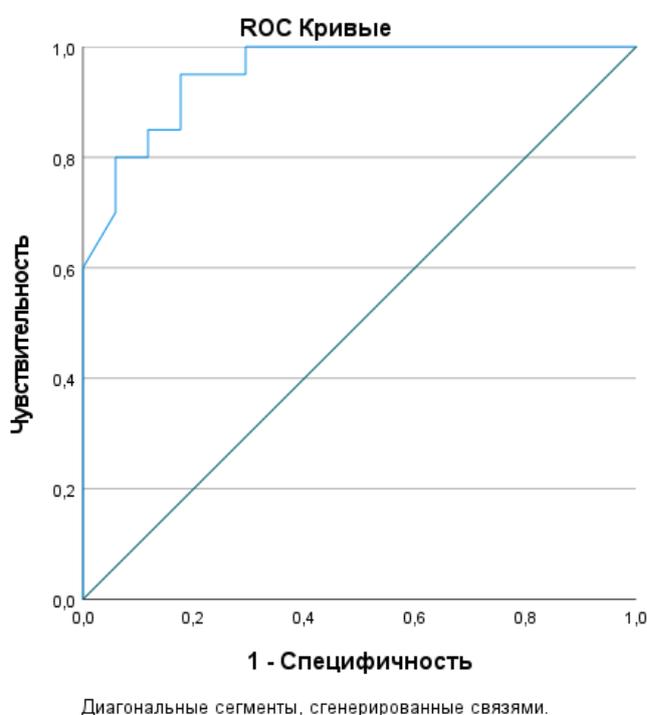


Рисунок 21 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) острого периода ИМ на фоне ХОБЛ от значений прогностической функции

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек

легких, кардиогенный шок) острого периода ИМ на фоне ХОБЛ и значения регрессионной функции, составила  $0,953 \pm 0,31$  с 95% ДИ 0,893-0,999, что указывает на хорошее качество разработанной модели (табл. 21). Предложенная медико-статистическая модель позволяет осуществлять прогноз развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ. Значение логистической функции в точке cut-off составило 40,4%. При значениях  $p > 40,4\%$  определялся высокий риск развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) острого периода ИМ у больных с ХОБЛ, а при значениях  $p < 40,4\%$  – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 95,0% и 94,1%, соответственно.

Таблица 21 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,953	0,31	<0,001	0,893	0,999

С целью установления пороговых значений для прогноза развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ с помощью ROC-анализа была определена «точка разделения» (cut off) для уровней циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и неоптерина.

Пороговый уровень циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза составил 5,7%, при этом площадь под кривой ROC составила  $0,987 \pm 0,009$  с 95% ДИ 0,969 – 0,999 ( $p < 0,001$ ). При уровне циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза выше данного значения прогнозируются осложнения острого периода ИМ (нарушения ритма, острая левожелудочковая

недостаточность: отек легких, кардиогенный шок). Чувствительность и специфичность метода составили 95,0% и 94,1% соответственно.

Пороговый уровень неоптерина, значимый для прогноза развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) острого периода ИМ на фоне ХОБЛ, составил 12,0 нмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила  $0,974 \pm 0,017$  с 95% ДИ 0,94 – 0,99 ( $p < 0,001$ ). При уровне неоптерина выше данного значения прогнозируются осложнения острого периода ИМ (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок). Чувствительность и специфичность метода составили 95,0% и 95,9% соответственно.

Таким образом, данная модель предназначена для индивидуального прогнозирования развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ. При проведении регрессионного анализа было определено пороговое значение уровней циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и неоптерина для определения вероятности развития осложненного течения инфаркта миокарда у пациентов на фоне ХОБЛ.

Информация о предполагаемом высоком риске развития указанных осложнений поможет целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ для минимизации этого риска.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

#### Клинический пример №1

Пациент Т., 61 года (№ медицинской карты 453741/Н136039). Пациент находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 11.07.2019 по 25.07.2019 гг. с диагнозом: ИБС: Q-образующий ИМ боковой стенки ЛЖ от 11.07.2019 г. Системный тромбозис от 12.07.2019 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента

Endeavor Sprint 4,0 x 18 мм от 12.07.2016 г. АГ 3 ст., 3 степень, риск 4. ОСН по Killip I, ХСН I, ФК II.

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

При поступлении пациент предъявлял жалобы на нестерпимые загрудинные боли давящего характера с иррадиацией в левую руку, сердцебиение, чувство страха смерти, слабость.

Из анамнеза: Артериальная гипертензия. Ухудшение самочувствия связывает с большой физической нагрузкой. В течение 8 лет состоит на диспансерном учете у пульмонолога по поводу ХОБЛ. Частота госпитализаций – 3-4 раза в год. Индекс курения – 31 пачка/лет.

При осмотре: Состояние стабильно тяжелое. Сознание ясное. Контактен. Возбужден. Телосложение: нормостеник. Кожные покровы розовой окраски, липкий пот. Опорно-двигательный аппарат не изменен. Грудная клетка цилиндрической формы. Голосовое дрожание несколько ослаблено во всех отделах. Перкуторно – коробочный звук над всей поверхностью легких. В легких везикулярное, ослабленное дыхание, хрипов нет, ЧДД 22 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 105 в мин., АД 145/95 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не увеличена. Мочеиспускание без особенностей. Отеков нет.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 148 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $11,0 \times 10^9/л$ , э - 1, п - 0, с - 58, л - 34, м - 7, тромбоциты -  $300 \times 10^9/л$ , СОЭ 8 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, холестерин 6,8 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л.

Тропонин – 12 нг/мл, КФК-МВ – 361 Ед/л.

ЭКГ: ритм синусовый, единичная желудочковая экстрасистолия. ЧСС=110 уд. в мин. Острая стадия крупноочагового ИМ боковой стенки левого желудочка.

Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 20-35-35 в п/зр., эпителиальные клетки 3-3-1- в п/зр. Мокрота на флору – Citrobacter 10<sup>7</sup>.

SaO<sub>2</sub> 86%, тест с 6-минутной ходьбой 281 м.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Сердце умеренно расширено в поперечнике, за счет ЛЖ, аорта уплотнена.

Результаты спирографии (из данных амбулаторной карты): ОФВ<sub>1</sub> 47%, ФЖЕЛ 54%, индекс Тиффно 56%, МОС<sub>25</sub> 40%, МОС<sub>50</sub> 32%, МОС<sub>75</sub> 29%.

SaO<sub>2</sub> 88%, тест с 6-минутной ходьбой 310 м.

Результаты теста mMRC – 4 балла.

Данные Эхо-КС. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Сократительная способность ЛЖ снижена. Кальциноз аортального клапана. Регургитация на трикуспидальном и пульмональном клапанах, незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки левого желудочка. Умеренная гипертрофия МЖП. Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

Уровень циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза – 5,8 %. Уровень неоптерина – 16,6 нмоль/л

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -20,897 + 1,307 \times 5,8 + 1,015 \times 16,6 = 3,27$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{-3,53}} = 0,97$$

Таким образом, рассчитанная вероятность развития осложнений острого периода (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких) составила 0,97, или 97%.

Действительно, через 5 часов пребывания в стационаре у больного развился пароксизм желудочковой тахикардии, сопровождаемый отеком легких, который был успешно купирован. Прогноз оказался верным.

## Клинический пример №2

Пациент Ж., 58 лет (№ медицинской карты 453741/Н136039), находился на лечении в кардиологическом отделении №2 Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ, с 12.07.2019 по 25.07.2019 гг. с диагнозом: острый Q-образующий ИМ передне - боковой области от 12.07.2019 г. Системный тромболизис от 12.07.2016 г. Операция: ЧТКА ПНА с имплантацией стента Sinus 30 x 18 мм от 12.07.2019 г. АГ 3 ст., риск 4. ОСН по Killip I. ХСН I. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

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

Из анамнеза: в течение 10 лет состоит на учете у кардиолога со стабильной стенокардии напряжения, ФК II. Ухудшение самочувствия – в течение 8 часов – ангинозный приступ не купируется. 8 лет состоит на диспансерном учете по поводу ХОБЛ, Основной клинический симптом – одышка. Частота госпитализаций – 1 раз в 1-2 года. Индекс курения 36 пачка/лет.

При осмотре: Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение: гиперстеник. Кожные покровы розовой окраски. 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 19 в мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 95 в мин., АД 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, размеры по Курлову – 9×8×7. Отеков нет.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 145 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты  $10,9 \times 10^9/л$ , э-1, п-5, с-64, л-20, м-10, тромбоциты -  $330 \times 10^9/л$ , СОЭ 12 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 6,7 ммоль/л, ХС ЛПНП 4,3 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 2,6 ммоль/л.

Тропонин – 10 нг/мл, КФК-МВ – 290 Ед/л.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС=88 уд. в мин. острый Q-образующий ИМ передне-боковой области левого желудочка.

Общий анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 2-10-10 в п/зр., эпителиальные клетки 2-3-1- в п/зр.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. 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): Спирография: ОФВ1 48%, ФЖЕЛ 63%, индекс Тиффно 61%, МОС25 43%, МОС50 41%, МОС75 35%.

Результаты теста mMRC – 3 балла.

Данные Эхо-КС. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Кальциноз аортального клапана. Регургитация на пульмональном клапане, незначительная. Зона гипокинеза боковой стенки левого желудочка. Полости не дилатированы. Дополнительных образований в полостях не определяется.

Уровень циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза – 4,5 %. Уровень неоптерина – 11,3 нмоль/л

Показатель степени в логистической функции определялся следующим образом:

$$z = -20,897 + 1,307 \times 4,5 + 1,015 \times 11,3 = -3,55$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{3,55}} = 0,028$$

Рассчитанная вероятность развития осложнений острого периода инфаркта миокарда (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких) составила 0,028, или 2,8%.

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

Таким образом, предложенная медико-статистическая модель позволяет осуществлять прогноз развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: отек легких, кардиогенный шок) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время распространенность заболеваний, при которых развивается коморбидное состояние, в частности, на фоне хронической обструктивной болезни легких существенно увеличивается. Многочисленные исследования показали, что коморбидные хронические состояния встречаются чаще у пациентов с ХОБЛ, чем у субъектов без ХОБЛ, и способствуют неблагоприятным клиническим исходам у этих пациентов [11; 69; 256]. ХОБЛ усугубляет клиническое течение заболеваний [25]. В связи с тем, что ХОБЛ и некоторые ССЗ примерно одинаково распространены и имеют одинаковые факторы риска, эти заболевания часто наблюдаются у одного и того же человека. Более 70% людей в возрасте старше 65 лет имеют коморбидные заболевания, и в значительной части случаев одно из заболеваний имеет сердечно-сосудистую природу [25; 188]. Несмотря на активное изучение в настоящее время коморбидной патологии ИБС и ХОБЛ, остается много нерешенных вопросов. Одним из возможных последствий различий в представлении ИМ при ХОБЛ является то, что его распознавание задерживается или вообще пропускается. По эпидемиологическим данным, наличие диагноза ХОБЛ примерно вдвое увеличивает риск возникновения ИМ [167; 264]. Все это определяет актуальность изучения ИМ на фоне такой бронхолегочной патологии как ХОБЛ. А прогнозирование осложненного течения острого ИМ, включая оценку системной воспалительной реакции и роли апоптоза может помочь в решении серьезных диагностических и терапевтических задач. Поиск ранних и надежных предикторов острых коронарных событий у пациентов с ХОБЛ в конечном итоге будет способствовать предотвращению осложненного течения ИМ и улучшению его прогноза.

Целью нашего исследования стало оптимизировать прогноз течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с

использованием комплексного изучения маркеров апоптоза, белка теплового шока и системной воспалительной реакции.

Для решения поставленной цели были сформулированы 5 задач, для решения которых был проведен анализ публикаций по тематике работы, сформированы группы участников исследования, проведены клиничко-лабораторные исследования и анализ полученных данных.

В исследование было включено 95 человек: 65 пациентов с ИМ (основная группа) и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Из 65 пациентов, включенных в исследование: у 37 — ИМ развился на фоне ХОБЛ, а у 28 — без ХОБЛ.

Выборка основной группы с комплексным лабораторным и инструментальным обследованием осуществлялась в условиях кардиологического отделения №2 регионального сосудистого центра ГБУЗ АО Александромариинской областной клинической больницы, а контрольной группы — из лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в 2018-2019 гг.

Основная группа формировалась на основании критериев включения пациентов в исследование и критериев исключения. Критериями включения являлись наличие у пациентов документированного инфаркта миокарда и сывороточными маркерами некроза, верифицированного диагноза ХОБЛ, возраст до 60 лет, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, больных с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), диагностированными онкологическими заболеваниями, любыми инфекционными заболеваниями; обострениями хронических заболеваний.

Все пациенты с ИМ были разбиты на группы в зависимости от наличия ХОБЛ или его отсутствия в качестве сопутствующего заболевания. Диагноз ХОБЛ с определением её стадии устанавливался по рекомендациям, представленным

программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [120]. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических рекомендаций «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» Европейского общества кардиологов (2018). Инфаркт миокарда развивался на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ. Постановка диагноза и лечение острого ИМ осуществлялось по общепризнанным стандартам специализированной медицинской помощи при этом состоянии.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от течения заболевания имели некоторые особенности. Так, в группе пациентов с ИМ в виде мононозологии подъем сегмента ST на ЭКГ отмечался в половине случаев, что практически также - в 51% случаев наблюдалось в коморбидной группе. Если в группах с ИМ госпитализация пациентов в первые 12 часов от момента его начала проходила в 71,4% случаев, то в коморбидной группе – пациенты поступали в стационар в первые часы в 59% случаев. Трансмуральный инфаркт развивался у пациентов практически одинаково в 57% случаев независимо от наличия сопутствующей бронхолегочной патологии. У 46,4% пациентов с ИМ отмечались осложнения в виде нарушения ритма и проводимости, кардиогенного шока и отека легких, а у больных с ИМ+ХОБЛ соответственно у 54,0%.

Несомненно, что патогенетические особенности ХОБЛ и ИМ оказывают взаимоусугубляющее воздействие. Пациенты с ХОБЛ подвержены длительной или периодической гипоксии, которая может вызывать ишемию и ИМ [174]. Известно, что гипоксия вызывает усиление системной воспалительной реакции, окислительного стресса, образование пенистых клеток и повышенную активность молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках, что может способствовать прогрессированию атеросклероза и, следовательно, развитию ССЗ [206]. Острый ИМ - это некроз миокарда из-за окклюзии (длительной ишемии) коронарных сосудов. Разрушение коронарной бляшки с последующей агрегацией тромбоцитов и тромбозом является наиболее важным механизмом, с помощью которого атеросклероз приводит к ОКС, нестабильной стенокардии, острому ИМ и внезапной сердечной смерти [123].

За последнее десятилетие иммуно - воспалительный аспект развития ИМ наряду с явлениями апоптоза и некроза кардиомиоцитов находится в центре внимания кардиологов. Установлено, что процессы, развивающиеся в ответ на острую ишемию миокарда, представляют собой сложную цепь взаимопереплетающихся каскадов с экспрессией генов, кодирующих как универсальные регуляторы клеточных процессов, так и связанных с апоптозом [20]. Воспаление и апоптоз являются ключевыми процессами в условиях ишемии с повышением значимости белков теплового шока, в частности, HSP70 [137; 236]. Ишемия является одним из основных факторов, вызывающих экспрессию HSP70, как элемент адаптации миокарда к повреждениям. Было показано, что в культуре стрессированных клеток гладких мышц артерий экзогенный HSP70 защищает клетки от апоптоза [203]. Wei Y. и соавт. продемонстрировали, что повышение экспрессии HSP70 в кардиомиоцитах часто развивается вследствие ишемической или дилатационной кардиомиопатии [110]. Повышение уровня HSP70, выявленное в нашем исследовании, вероятно, связано с его антиапоптотическими свойствами [190]. Показано, что HSP70 может защитить клетки от апоптоза, вызванного действием TNF, после активации эффекторных каспаз и задержать процесс их гибели, вызванный цитохромом С [80; 165], что относится и к кардиомиоцитам [199].

У пациентов с ИМ нами выявлено существенное повышение уровня HSP70 по сравнению с лицами контрольной группы, вне зависимости от сроков госпитализации. Эти данные согласуются с результатами других авторов, указавших на больший уровень HSP70 у пациентов с ОКС по сравнению с контролем и пациентами с ИБС [267] и со стенокардией [112]. По-видимому, гиперпродукция HSP70 в данном случае имеет стресс-протективный характер относительно периинфарктной зоны ишемизированного миокарда. Более высокие значения HSP70 у пациентов с трансмуральным поражением миокарда можно объяснить большей массой кардиомиоцитов, подвергшихся ишемическому стрессу.

В нашем исследовании наибольший уровень HSP70 выявлен в коморбидной группе. Учитывая тот факт, что ХОБЛ – системное, стрессовое, воспалительное и хроническое заболевание, можно предположить, что некротические клетки легких или мононуклеарные клетки периферической крови могут являться источником повышения содержания HSP70. С одной стороны, это создает условия для адаптации клетки, а с другой – избыточное накопление HSP70 может сопровождаться экспрессией других белков теплового шока и, как следствие, выбросом их в кровь и активацией цитокинового каскада, индикатором которого является ИЛ-6. Прямая корреляционная взаимосвязь HSP70 с уровнем ИЛ-6, обнаруженная в нашем исследовании, согласуется с данными, полученными [112], свидетельствующие о такой взаимосвязи между уровнями HSP70, ИЛ-6, КФК-МВ и тропонином у пациентов с ИМ. Это подтверждает инициацию продукции HSP70 воздействием воспалительного каскада – важного патогенетического звена в развитии сосудистых катастроф. Отметим, что Haider с соавт. не обнаружили корреляции между уровнями HSP70 и стандартными лабораторными показателями у больных с обширной травмой [137]. HSP70 может активировать иммунную систему и, таким образом, участвовать в местных воспалительных реакциях, подвергая клетки миокарда длительное время стрессовому состоянию, что способствует накоплению в этих клетках повреждающих белков с последующим увеличением синтеза других шаперонов.

В группе пациентов с ИМ+ХОБЛ уровень HSP70 максимален в ранние сроки от момента развития ИМ. Можно предположить, что перманентная гипоксия, обусловленная сочетанием ИМ и ХОБЛ, усугубляет стрессорное воздействие на кардиомиоциты. Наличие прямой корреляционной связи между уровнем HSP70 и величиной ОФВ1 свидетельствует об угнетающем влиянии обструктивных нарушений на процессы репарации, в том числе и в миокарде, и подчеркивает негативное влияние ХОБЛ на развитие и течение коронарной симптоматики у пациентов с ХОБЛ. Это утверждение подкрепляется и наличием корреляционных связей между газами крови и HSP70. Полученные данные позволяют говорить о HSP70 как маркере ранней диагностики ИМ у пациентов с ХОБЛ, а взаимосвязь с

глубиной поражения миокарда наводит на мысль о возможности использования его уровня в качестве маркера тяжести течения ИМ у коморбидных пациентов с ХОБЛ.

Выявленное нами повышение числа аннексин-V положительных мононуклеаров в крови при ИМ происходит, вероятно, в результате эндотелиального повреждения, связанного с разрушением атеросклеротической бляшки. Аннексин V, связываясь на поверхности апоптотических клеток с ФС, повышает защитную реакцию, направленную на снижение риска тромбоза с активацией прокоагулянтных реакций [231].

Ранее было показано, что при ХОБЛ наблюдается увеличение числа клеток, вступивших в апоптоз, обусловленное высоким уровнем проапоптотических факторов и вследствие этого активацией апоптоза [47]. При ИМ отмечается усиление апоптоза эндотелия с увеличением прокоагулянтной активности крови [263]. Высокая степень апоптоза присутствует также в подострой фазе ИМ и коррелирует с параметрами прогрессирующего ремоделирования ЛЖ [77]. Сообщается, что ИМ вызывает повышение уровня эндогенного аннексина V в плазме [184] и его поглощение в зоне инфаркта [147]. Выявление апоптоза на ранней стадии может свидетельствовать об обратимости этого процесса. Так, было продемонстрировано, что введение экзогенного аннексина V экранирует сигнал апоптирующих клеток макрофагам «съешь меня» за счет связывания с экстернализованным ФС [159].

Долгосрочный прогноз после ИМ зависит от размера последнего, глубины и реперфузионного повреждения миокарда [105], что в свою очередь обусловлено общим временем ишемии, наличием и степенью коллатерализации, а также развитием микрососудистой обструкции [224]. Было обнаружено, что после ишемического события кардиомиоциты экспрессируют ФС на своей клеточной поверхности в течение как минимум 6 часов [122]. В нашем исследовании было установлено, что длительность ишемии приводит к значительному увеличению апоптоза циркулирующих мононуклеаров с появлением некротических клеток. Полученное в данном исследовании повышение уровня HSP70 при ранней госпитализации и снижение его уровня при продолжительной ишемии, вероятно,

обусловлено тем, что на начальных этапах ОКС большая масса кардиомиоцитов подвержена ишемическому стрессу и с нарастанием числа апоптотических клеток увеличивается продукция HSP70. На более поздних этапах на фоне нарастания явлений апоптоза с появлением некроза миокарда происходит истощение защитных возможностей HSP70, так как работа шаперона энергозависима, а в некротических клетках резко снижаются уровни АТФ из-за серьезного повреждения митохондрий и большого расхода энергии [164]. Таким образом, апоптоз клеток при ИМ зависит от соотношения факторов, вызывающих и предотвращающих его, от регуляторных внутриклеточных механизмов, что может быть связано с длительностью ишемии.

Обнаруженное нами повышение в крови содержания белка HSP70, способствующего устойчивости к воздействию гипоксии и оптимизации реперфузии, и численности аннексин –V ассоциированных апоптотических клеток, вероятно, являются проявлением защитной реакции, направленной на снижение тромбогенного потенциала крови при ИМ.

При развитии ИМ на фоне ХОБЛ по мере продолжительности ишемии нарастает гиперпродукция провоспалительных цитокинов [28; 38; 166; 169], что может спровоцировать цитопатический эффект оксида азота, вызывающий дисфункцию митохондрий с фрагментацией ДНК, и активацию апоптоза эндотелиальных клеток с угнетением синтеза HSP70.

Таким образом, хотя точные механизмы апоптоза в сердце неизвестны, и интерпретация исследований несколько затруднена из-за различных методов, используемых для его определения, апоптоз при ИМ зависит от соотношения факторов, вызывающих и предотвращающих его и может вызывать гибель клеток кардиомиоцитов после ИМ. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют об увеличении не только числа апоптотических клеток, особенно при трансмуральном ИМ, но и о возрастании уровня стрессового белка HSP70.

Общим патогенетическим фактором, связывающим ХОБЛ и повышенный риск развития ССЗ, является хроническое воспаление. Было высказано предположение, что обострения ХОБЛ приводят к активизации воспаления в

дыхательных путях, сопровождающегося ростом и дифференцировкой гранулоцитов и макрофагов, и могут быть пусковыми механизмами для острых коронарных событий [248]. Определенная роль отводится цитокиновой активации. Воспалительный каскад высвобождает медиаторы воспаления, такие как неоптерин, интерлейкины, хемокины, которые рекрутируют и активируют иммунные клетки, что проявляется увеличением титра провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и неоптерина, выявленные в данном исследовании. Наиболее высокий уровень интерлейкина-1 $\beta$  в коморбидной группе говорит, на наш взгляд, об обострении ХОБЛ, проявляющемся нейтрофильным воспалением дыхательных путей, приводящим к нарушению коронарного кровотока с развитием ишемии миокарда, что подтверждается и результатом другого исследования [262]. В отношении уровня ИЛ-1 $\beta$  сообщаются неоднозначные результаты при подъеме сегмента ST. Так, Kilic T и соавт. [161] сообщили о повышенном уровне ИЛ-1 $\beta$  в плазме у больных ИМпST, в то время, как L. Dizdarević - Nudić с соавт [107] отмечали, что только у двоих пациентов в каждой группе выявлялись определяемые концентрации ИЛ-1 $\beta$ . Однако, это по мнению тех же авторов было связано скорее с чувствительностью тест-системы.

Повышение концентрации ИЛ-2 у пациентов с ИМ, выявленное в нашем исследовании, согласуется с результатами ряда авторов, указывающих на прямое участие в развитии ОКС ИЛ-2 в ассоциации с СРБ [46]. Han S.F. и соавт. обнаружили, что концентрации в плазме цитокинов, продуцируемых Th1 (IFN- $\gamma$  и ИЛ-2), были значительно выше, чем концентрации, синтезированные Th2-лимфоцитами (ИЛ-10) у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. Они также показали, что дисбаланс Th1/Th2 увеличивает цитотоксичность мононуклеарных клеток в отношении эндотелия сосудов у пациентов с ОКС, вызывая тем самым его повреждение [140]. Известно, что под воздействием ИЛ-2 Т-эффекторные лимфоциты активируются и продуцируют ряд веществ, в том числе, стимулирующих пролиферацию фибробластов, а, следовательно, развитие фиброза [79]. Поэтому повышение концентрации ИЛ-2, выявленное в нашем исследовании, в группе коморбидных пациентов, на наш

взгляд, является патогенетически значимым в развитии тяжести течения сердечно-сосудистой патологии на фоне ХОБЛ. Особенно с учетом того, что основную часть пациентов в изученной группе составляют пациенты с тяжелой степенью заболевания. Т-лимфоциты, также обнаруживаются на каждом этапе развития атеросклеротической бляшки и составляют от 10 до 22% от общего количества клеток в атероме. Повышенный уровень ИЛ-2, в группе пациентов с коморбидной патологией, по-видимому, может отражать не только воспалительные реакции, имеющие системный характер, но и сопутствующую инфекционную их составляющую.

Наиболее выраженные изменения отмечались в уровнях ИЛ-6, который играет важную роль в патогенезе и тяжести течения заболеваний сердца [178]. Установлено, что по мере увеличения количества пораженных сосудов повышается уровень ИЛ-6 [26]. Полученные в нашем исследовании высокие уровни ИЛ-6 у пациентов с ИМ согласуются с другими исследованиями [42; 56]. По всей видимости, статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в группе пациентов с коморбидной патологией по сравнению с группой лиц с ИМ связано с изначально высокой концентрацией ИЛ-6 при ХОБЛ независимо от статуса курения [2; 12]. В работе Lindmark, E с соавт [175] также было показано прогностическое преимущество ИЛ-6 по сравнению с СРБ и предполагается, что ИЛ-6 является более чувствительным маркером воспалительного ответа.

Выявленная нами ассоциация высокого уровня ИЛ-6 с подъемом сегмента ST, особенно в группе пациентов с коморбидной патологией, согласуется с результатами других исследователей, которые в аналогичной группе пациентов продемонстрировали, что повышенный уровень ИЛ-6 в дальнейшем связан с гораздо более высоким риском госпитальной смертности, чем в группе с мононозологией [3; 39; 40]. Повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 у пациентов с ИМпST позволило авторам рассматривать данный цитокин как прогностический показатель дальнейших сердечно-сосудистых событий [197]. Было показано, что уровни таких сердечных биомаркеров, как ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и Tgor-

I, были статистически более значимым у пациентов с ИМпST по сравнению, как с контрольной группой, так и с ИМбпST [209; 214].

Полученные нами данные в отношении зависимости уровней ИЛ-6 от сроков госпитализации согласуются с результатами работы Groot Н. Е. с соавт [134], которые продемонстрировали повышение его уровня в три раза через 24 часа после поступления по сравнению с исходным уровнем, что, по их мнению, прогнозирует большой размер инфаркта и снижение сердечной функции через 4 месяца после него. Нарастание уровня ИЛ-6 связано с неблагоприятными внутрибольничными исходами. Это подтверждается рядом исследований, где показано, что увеличение концентрации ИЛ-6 через 48 час после поступления связано с риском приближающейся сердечно-сосудистой смерти или нового инфаркта миокарда [83; 87]. Таким образом, увеличение концентрации ИЛ-6 при ИМ на фоне ХОБЛ в течение первых 48 ч является предиктором серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события.

В нашем исследовании отмечалось наибольшее повышение уровня ИЛ-6 при трансмуральном ИМ, особенно в коморбидной группе. Однако в другом исследовании не было обнаружено связи между уровнями ИЛ-6 во время острой фазы ИМ и размером инфаркта [124]. Такое повышение данного цитокина в коморбидной группе с трансмуральным ИМ, вероятно, обусловлено не только степенью бронхиальной обструкции, но и глубиной поражения миокарда, что, в свою очередь, приводит к выбросу провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток. [166; 169]. Следовательно, анализ динамики уровня цитокинов может быть использован в качестве прогностических маркеров развития кардиоваскулярных событий и прогнозирования тяжести течения ИМ у пациентов с ХОБЛ.

Проведённый нами анализ ассоциации уровня ИЛ-6 с наличием осложнений ИМ выявил достоверное его увеличение у пациентов с осложненным ИМ, причем наиболее высокий уровень отмечался в подгруппе пациентов с осложненным течением ИМ на фоне ХОБЛ. При осложненном течении ИМ максимально высокие значения ИЛ-6 регистрировались у пациентов с кардиогенным шоком и отеком

легких. В этих подгруппах они были статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИМ с нарушениями ритма. В группе коморбидных пациентов с явлениями левожелудочковой недостаточности уровень ИЛ-6 был выше, чем у аналогичных пациентов с ИМ в виде мононозологии. Эти данные согласуются с результатами исследования Шаленковой М.А. с соавт., выявившими прямую зависимость уровня ИЛ-6 от тяжести течения ИМ и его осложнений [56]. В исследовании Ritschel V. повышенный уровень ИЛ-6 также ассоциируется с высоким риском осложнений ИМ в остром периоде заболевания [214]. Было показано, что концентрация ИЛ-6 нарастает по мере утяжеления острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) [46]. Таким образом, данный цитокин можно считать маркером левожелудочковой недостаточности (кардиогенного шока и отека легких), развивающейся в остром периоде у пациентов с ИМ+ХОБЛ.

Несмотря на убедительные доказательства, содержащиеся в литературе, цитокины не используются в обычной клинической практике, поскольку не было продемонстрировано ни одного биомаркера, повышающего прогнозирование риска, по сравнению с традиционно используемыми, такими как тропонин и натрийуретические пептиды. В настоящем исследовании важное место в оценке прогноза риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ+ХОБЛ, из всех изученных показателей занял ИЛ-6. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови наиболее достоверно отражает тяжесть гемодинамических нарушений, а именно ОЛЖН, и при ИМ предопределяет неблагоприятный прогноз.

В активации воспалительных процессов и развитии эндогенной интоксикации при сочетании сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии можно предположить важную роль неоптерина. Полученные в данном исследовании результаты демонстрируют достоверно более высокий уровень неоптерина у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов с ИМ. У пациентов с коморбидной патологией уровень неоптерина был достоверно более высоким, чем в группах с мононозологией. Максимальные значения неоптерина у пациентов с сочетанной кардиально – респираторной патологией позволяют предположить, что

именно отягощение ИМ хронической обструктивной болезнью лёгких, представляющей собой системный иммуно - воспалительный процесс, приводит к увеличению концентрации неоптерина. Однонаправленное изменение показателей неоптерина с наиболее распространенными клинико-лабораторными маркерами синдрома эндогенной интоксикации свидетельствует о возможности использования неоптерина в качестве маркера степени тяжести эндогенной интоксикации у коморбидных пациентов с кардиально – респираторной патологией. Увеличение концентрации неоптерина, обнаруженное в данном исследовании, и выявленные взаимосвязи с рядом клинико-лабораторных показателей, позволяют сделать вывод об увеличении продукции неоптерина с продолжительностью ишемии, что может быть обусловлено, в частности, с нарастанием степени интоксикации. Было показано, что при ИМ происходит значительное повышение уровня неоптерина, достигая наибольших значений к концу третьих суток [261].

Повышенные уровни ИЛ-6 и неоптерина, обнаруженные в данном исследовании, связаны с воспалительной реакцией при ИМ. Местные воспалительные клетки могут генерировать и высвобождать цитокины, которые активируют эндотелий, трансформируя его природные антиадгезивные и антикоагулянтные свойства. Кроме того, провоспалительные цитокины могут снижать синтез матрикса и увеличивать его деградацию, способствуя разрыву бляшки. Наконец, цитокины могут усиливать синтез эндотелиина в эндотелиальных клетках и макрофагах, что приводит к увеличению реактивности гладкомышечных клеток к местным вазоконстрикторам [28]. В итоге это может приводить к прогрессированию глубины повреждения миокарда, к ремоделированию сердца и к неблагоприятному исходу заболевания.

Кроме определения маркеров апоптоза и системной воспалительной реакции, связанных с развитием ИМ на фоне ХОБЛ, нами была проведена попытка создания на их основе медико-статистической модели прогноза развития осложнений (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ. Из всех изученных

показателей при проведении регрессионного анализа было определено, что наибольшее прогностическое значение для определения вероятности развития осложненного течения ИМ у пациентов на фоне ХОБЛ имело пороговое значение уровней циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и неоптерина. Апробация данной модели, проведенная у коморбидных пациентов, показала его эффективность в распознавании развития таких осложнений, как нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких.

Маркеры неблагоприятного течения ИМ хорошо известны, разработаны различные алгоритмы прогнозирования риска ИБС [45; 48], повторных инфарктов миокарда [29]. При изучении предикторов осложненного течения ИМ на фоне ХОБЛ было показано прогностическое значение белка Клото [18]. А у больных ХОБЛ, проживающих на Севере, были определены критерии прогнозирования высокого и очень высокого коронарного риска, связанные с длительностью проживания на Севере и частотой обострения ХОБЛ [14].

Для моделирования прогноза осложненного течения ИМ нами были выбраны помимо основных клиничко-анамнестических параметров, показатели, характеризующие как системную воспалительную реакцию (уровни ИЛ - 1 $\beta$ , 2, 6, неоптерина), так и апоптоз (белок HSP70 и число апоптотических клеток на ранней стадии апоптоза). В качестве метода оценки их диагностической способности нами использовался метод ROC-анализа с построением ROC- кривой [13], что позволяет на основе оценки эффективности (чувствительности и специфичности) разработать модель прогноза вероятности развития осложнённого течения ИМ у больных ХОБЛ. Такой анализ помог определить наиболее значимые предикторы осложнения ИМ (нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность: кардиогенный шок, отек легких), а, именно, уровней циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и неоптерина. Информация о предполагаемом высоком риске развития указанных осложнений поможет

целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с острым ИМ на фоне ХОБЛ для минимизации этого риска.

Таким образом, развитие ИМ особенно на фоне ХОБЛ сопряжено как с усилением иммуновоспалительных процессов с активизацией провоспалительных цитокинов и неоптерина, так и с явлением апоптоза, зависящего от соотношения факторов, вызывающих и предотвращающих его. Понимание этих механизмов поможет не только в прогнозировании тяжести течения ИМ, но и позволит разработать адекватную и эффективную терапевтическую стратегию.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ наблюдается статистически значимое ( $p < 0,01$ ) повышение уровня HSP70 в сыворотке крови, особенно в первые часы госпитализации, при подъеме сегмента ST и при трансмуральном поражении миокарда с развитием левожелудочковой недостаточности.

2. Доказано, что при трансмуральном инфаркте миокарда на фоне ХОБЛ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышено содержание циркулирующих аннексин – V мононуклеров в периферической крови на ранней стадии апоптоза с появлением некротических клеток. Более ранняя госпитализация пациента от момента развития инфаркта миокарда, особенно на фоне ХОБЛ, способствует сохранению жизнеспособных клеток и уменьшению доли апоптотических и некротических клеток.

3. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) высокие уровни ИЛ-6 и неоптерина, особенно в течение первых 48 часов, и при развитии трансмурального инфаркта, что свидетельствует о выраженной системной воспалительной реакции. У пациентов с инфарктом миокарда определяется статистически значимо ( $p < 0,05$ ) высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и неоптерина при развитии осложнений. Высокие уровни ИЛ-6 и неоптерина являются независимыми маркерами для повышенного риска возникновения трансмурального инфаркта миокарда и развития осложнений на фоне ХОБЛ.

4. Разработана медико-статистическая модель прогноза развития осложнений инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких на стационарном этапе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при прогнозировании тяжести течения инфаркта миокарда на фоне ХОБЛ применять цитометрический анализ с использованием окраски клеток аннексином V и программным обеспечением цитофлуориметра, на двухпараметрической диаграмме которой показаны популяции клеток: 1) живые клетки, 2) клетки с ранними признаками апоптоза, 3) клетки с поздними признаками апоптоза, 4) клетки с признаками вторичного некроза.

2. В качестве маркера тяжести течения ИМ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких рекомендовать наряду с традиционными исследованиями определять уровень белка теплового шока 70 кДа (HSP70) и ИЛ-6.

3. Для определения риска развития осложнений ИМ (нарушение ритма, острая левожелудочковая недостаточность) на основе разработанной медико-статистической модели рекомендовано у пациентов с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ определять уровни циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и неоптерина.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
ДИ	Доверительный интервал
ДС	Диагностическая специфичность
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ДЭ	Диагностическая эффективность
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкины
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМпST	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ЛЖ	Левый желудочек
НС	Нестабильная стенокардия
ОКС	Острый коронарный синдром
ОЛЖН	Острая левожелудочковая недостаточность
ОП	Оптическая плотность
ОФV1	Объем форсированного выдоха в 1 секунду
ОШ	Отношение шансов
ПЦОР	Прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	Прогностическая ценность положительного результата
САД	Систолическое артериальное давление
СН	Сердечная недостаточность
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТМБ	Тетраметилбензидин
ФЖЕЛ	Функциональная жизненная емкость легких
ФС	Фосфодетилсерин
ФСБ	Фосфатносолевой буфер
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
HSP	Белки теплового шока

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляви, А. Л. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А. Л. Аляви, А. А. Низомов, Г. М. Касимова // Тез Рос нац конгр кардиологов. – 2012. – № 0024. – С. 43-44.
2. Атякшин, Д. А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 195-197. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558>.
3. Беленькова, Ю. А. Факторы воспаления, влияющие на прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Ю. А. Беленькова, В. В. Кашталап, В. Н. Каретникова [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2012. – №29. – С. 52-58.
4. Березикова, Е.Н. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Березикова, М. Г. Пустоветова, С. Н. Шилов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – Т.16. – №4. – С. 55-58.
5. Болдина, М. В. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- $\alpha$  в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Болдина, Л.Б. Постникова, Н. И. Кубышева, С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2014. – №1. – С. 32-37.
6. Будневский, А. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 69-73.
7. Васина, Л. В. Аннексин A5 и антитела к аннексину A5 при остром коронарном синдроме с подъемом и без подъема сегмента ST / Л. В. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8. – № 2 (30) – С. 22-25.

8. Васина, Л. В. Патогенетическое значение изменения относительного содержания аннексин V-связывающих мононуклеаров и CD59+ лимфоцитов периферической крови при остром коронарном синдроме / Л. В. Васина, А. В. Луговая, Н. Н. Петрищев, Н. Б. Серебряная // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №1. – С. 74-80.

9. Васина, Л. В. Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью / Л. В. Васина // Артериальная гипертензия. – 2008. – №14 (4). – С. 332-335.

10. Верткин, А. Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей / А. Л. Верткин. – М.: ООО «Издательство «Эксмо», 2015. – 160 с.

11. Верткин, А. Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 11. – С. 811-819.

12. Виткина, Т. И. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, Ю. К. Денисенко, К. А. Сидлецкая // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 191-196.

13. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8 (№4). – С. 36-45.

14. Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. Прогнозирование коронарных событий на основе анализа динамики морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких на севере / Д.А. Долгополова, М.А. Попова, Н.Н. Терентьева // Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 36-44. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44.

15. Иванова, Н. М. Шапероны как связующее звено между атопическим дерматитом и аллергическим ринитом / Н. М. Иванова, Н. Н. Цыбиков, И. Н.

Сормолотова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14 (2). – С. 349-351.

16. Кабалык, М. А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите / М. А. Кабалык // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55(2). – С. 187–191.

17. Качковский, М. А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М. А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (6). – С. 690-696.

18. Кесплери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В. Прогнозирование осложненного течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева. // Терапия 2021, №2

19. Ковальчук, Е. Ю. Инфаркт миокарда и коморбидность / Е. Ю. Ковальчук, А. С. Повзун // Развитие современной науки: теоретические и прикладные аспекты: сборник статей студентов, магистрантов, аспирантов, молодых ученых и преподавателей. Центр социально-экономических исследований. – Пермь, 2017. – С. 116-123.

20. Константинова, Е. В. Особенности иммунного ответа и воспалительной реакции при атеротромботическом инсульте и инфаркте миокарда / Е. В. Константинова, А. Г. Кочетов, Н. А. Шостак [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015.– №115(12).– С. 48-53.

21. Котова, Ю. А. Диагностическое значение белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе / Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, А. Н. Пашков Cardio Соматика. – 2019. –№3. –С. 60-64.

22. Котова, Ю. А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза / Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, Н. В.

Страхова, О. Н. Красноруцкая // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т.22, №6. – С. 16-20.

23. Котова, Ю. А. Оценка повреждения ДНК в лимфоцитах у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю. А. Котова, А. Н. Пашков, А. А. Зуйкова, А. Р. Маргарян // Лечебное дело. – 2020. – №1. – С. 44-48.

24. Кубенский, Г. Е. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Г. Е. Кубенский, С. А. Чернов, С. В. Скворцов, В. Н. Шебанкова // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5 (55). – С. 12-15.

25. Куценко, М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // РМЖ. – 2014. – № 5. С. 389–392.

26. Лутай, М. И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободской // Украинский медицинский журнал. – 2006. – № 2 (52). – С.80-83.

27. Москалева, Е. Ю. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией / Е. Ю. Москалева, С. Е. Севрин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – №2. – С. 2-15.

28. Москалец, О. В. Информативность определения маркеров иммунного воспаления при разных формах ишемической болезни сердца / О. В. Москалец, И. С. Белокопытова, Ф. Н. Палеев, В. В. Яздовский // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №8 (2). – С.113-117.

29. Московцева Н.И. Алгоритм прогнозирования повторных инфарктов миокарда / Н.И. Московцева // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – №2. – С. 64-65.

30. Мухамбетова, Г.Н. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненными хронической сердечной недостаточностью / Г. Н. Мухамбетова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина // Современные проблемы науки и

образования. – 2019. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28963>

31. Никитин, К. Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения / К. Д. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2008. – №2 (1). – С 126-130.

32. Орлова, О. В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / О.В. Орлова // Вестник РГМУ. –2010. – №1. – С. 48-53.

33. Осипова, О. А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, А. И. Нагибова, А. А. Комисов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т.17. –№5 (98). – С. 357-364.

34. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А. Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. –№22 (210). – С. 18-25.

35. Осипова, О. А. Клеточные и молекулярные механизмы участия внеклеточного матрикса миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией сердца на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, Т. Г. Покровский, М. В. Корокин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. –№5; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25161>.

36. Павленко, В. И. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. И. Павленко, С. В. Нарышкина // Кардиология. – 2012. – Т.52. – №.2. – С. 36-40.

37. Петрищев, Н. Н. Аннексин А5 и дисфункция эндотелия / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина // Учёные записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова. – 2004. – Т. XI. –№ 3. Приложение. – С. 45–47.

38. Петрищев, Н. Н. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, А. В. Луговая // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №11 (1). – С. 14-23.

39. Погосова, Н. В. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (EuropeanCardiacRehabilitationDatabase-EuroCaReD) с участием 13 стран / Н. В. Погосова, О. Ю. Соколова, Ю. М. Юферова // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – №2. – С. 49-56.

40. Поликутина, О. М. Исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Кемеровской области / О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина, Е. Д. Баздырев, В. Н. Каретникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 91-97.

41. Полунина, О. С. Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса / О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – №9(3). – С. 84-89.

42. Провоторов, В. М. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / В. М. Провоторов, А. В. Будневский, Г. Г. Семенкова, Е. С. Шишкина // Клиническая медицина. – 2015. – № 93(2). – С. 5-9.

43. Пчелина, С. Н. Спонтанный апоптоз лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Паркинсона / С. Н. Пчелина, Т. С. Усенко, Н. А. Боганькова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1-2. – С. 149-152.

44. Севостьянова, И. В. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме/ И. В. Севостьянова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – №9(3). – С. 56-62.

45. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Алгоритм прогноза риска ишемической болезни сердца и роль психического стресса в возникновении

заболевания / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова // Рос. кардиол. журн. – 2007. – №5(67). – С. 88-91.

46. Солдатова, О. В. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда / О. В. Солдатова, А. В. Кубышкин, А. В. Ушаков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №16 (1). – С. 92-100.

47. Сухонос, Н. К. Роль апоптоза при сочетанном течении хронического обструктивного заболевания легких и сахарного диабета 2-го типа / Н. К. Сухонос // Международный Медицинский Журнал. – 2017. – №3. – С 22-27.

48. Тиньков А.Н., Московцева Н.И., Столбова М.В. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ибс после впервые перенесенного инфаркта миокарда / А.Н. Тиньков, Н.И. Московцева, М.В. Столбова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8335/>

49. Трушина Е. Ю. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов // Медицинская иммунология/ – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 89-98.

50. 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.

51. Уразова, О. И. Апоптоз лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями / О. И. Уразова, Е. Б. Кравец, В. В. Новицкий [и др.]// Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 2-3. – С. 187-192.

52. Фархутдинов, У. Р. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких и ее сочетание с внебольничной пневмонией / У. Р. Фархутдинов, Э. Ф. Амирова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Том 11. – Выпуск 3. – С. 32-36.

53. Хусаинова, Л. Н. Клеточные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме / Л. Н. Хусаинова, Э. Р. Смакаева, Р. И. Садикова, Л. Н. Мингазетдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8. – №3. – С. 78-81.

54. Цветкова, О. А. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких / О. А. Цветкова, А. М. Абидов // Российские медицинские вести. – 2010. – № 3. – С. 21-25.

55. Черняев, А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consillium medicinum. – 2011. – №5(1). – С. 9-14.

56. Шаленкова, М. А. Уровни содержания интерлейкинов и мелатонина у больных острым коронарным синдромом / М. А. Шаленкова, З. Д. Михайлова, Э. Т. Манюкова, [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 473-480.

57. Шахнович, Р. М. Острый коронарный синдром / В кн.: Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 692 с.

58. Шевцова, В. И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры / В. И. Шевцова, А. А. Зуйкова, А. Н. Пашков // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – №6(4). – С. 47-52.

59. Шеховцова, Л. В. Практическое использование фосфокреатина при остром инфаркте миокарда на фоне проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации / Л. В. Шеховцова, Е. А. Артёмова, О. А. Осипова, А. И. Головин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – №42 (2). – С. 172-179.

60. Шеховцова, Л. В. Анализ механизмов влияния фармакологических средств на формирование и прогрессирование ХСН у больных острым инфарктом миокарда / Л. В. Шеховцова, О. А. Осипова, В. Н. Белов, [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17, №3. – С. 634-642.

61. Шеховцова, Л. В. Структурно-функциональные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ОКС после

стентирования / Л. В. Шеховцова, О. А. Осипова, А. А. Комисов, [и др.]// Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – №7.–С. 154-155.

62. Ярилин, А. А. Апоптоз. Природа феномена. Его роль в целостном организме / А. А. Ярилин // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1998 –№2.–С. 43-48.

63. Abbate, A. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure / A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, R. Bussani, [et al.]// J Am CollCardiol. – 2003. –Vol. 41, №5. – P. 753–760.

64. Abbate, A. Apoptosis in recent myocardial infarction/ A. Abbate, R. Melfi, G. Patti, [et al.] // Clin Ter.– 2000. – Vol. 151.– P. 247–251.

65. Albakova, Z. HSP70 Multi-Functionality in Cancer / Z. Albakova, G. A. Armeev, L. M. Kanevskiy, [et al.] // Cells. – 2020. –Vol. 9, №3: 587.

66. Alberts, B. Molecular biology of the cell/ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, [et al.]// Biochemistry and Molecular biology Education. – 2008. – Vol.36, №4. – P.317-318.

67. Ammirati, E. Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6- interleukin-10+ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction / E. Ammirati, C. V. Cannistraci, N. A. Cristell, [et al.] // Circ. Res. – 2012. – Vol.111. – P. 1336–1348.

68. Andell, P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction / P. Andell, S. Koul, A. Martinsson, [et al.] // Open Heart. – 2014. –Vol. 1, № 1. –P. e000002.

69. Anderson, J. L. Acute myocardial infarction /J. L. Anderson, and D. A. Morrow // NEngl J Med. – 2017. –Vol. 376. –P. 2053–2064.

70. Anweshan, S. Interleukin-6 Plays a Detrimental Role in LV Remodeling after an Acute Myocardial Infarction/S. Anweshan, C. Amy, C. Guangming, [et al.]// J Cardiac Failure. – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. S32.

71. Asgeri, M. Dual effects of tumor necrosis factor alpha on myocardial injury following prolonged hypoperfusion of the heart /M.Asgeri, L.Pourafkari, A/ Kundra // *ImmunolInvestig.* – 2015. – Vol. 44, №1. P. 23–35.
72. Avanzas, P. C. Neopterin and Cardiovascular Disease: Growing Evidence for a Role in Patient Risk Stratification / P. Avanzas, R. Arroyo-Espliguero, J. C. Kaski// *Clinical Chemistry.* – 2009. –Vol. 55, № 6. – P. 1056–1057.
73. Avanzas, P. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris / P. Avanzas, R. Arroyo-Espliguero, J. Quiles // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol.26. – P. 457-463.
74. Avci, E. Important Biomarkers that Play a Role in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Process / E. Avci and G. A. Avci// *J Med Biochem.* – 2018.–Vol. 37, №1. – P.46–53.
75. Bäck, M. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis / M. Bäck, G. K. Hansson. // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015/ – Vol. 12. –P. 199–211.
76. Bajramovic, J. J. Differential expression of stress proteins in human adult astrocytes in response to cytokines / J. J. Bajramovic, M. Bsibsi, S. B. Geutskens, [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 106. – P. 14–22.
77. Baldi, A. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling / A. Baldi, A. Abbate, R. Bussani, [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – Vol. 34, №2. – P. 165–174.
78. Banfalvi, G. Apoptotic chromatin changes / G. Banfalvi. // Springer science + Business media B.V. – 2009. – 412p. – ISBN 978-1-4020-9560-3.
79. Barczyk, A. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease / A. Barczyk, W. Pierzchała, O. M. Kon, [et al.] // *J Allergy ClinImmunol.* – 2006. – Vol. 117, № 11. – P. 1484-1492.
80. Beere, H. M. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome / H. M. Beere, B. B. Wolf, K. Cain, [et al.] // *Nat. Cell. Biol.* – 2000. – №2. –P. 469-475.

81. Beere, H. M. The stress of dying: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H. M. Beere. // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol.117, №13. – P. 2641-2651.

82. Beishuizen, A. Circulating cardiovascular markers and mediators in acute illness: an update / A. Beishuizen, K. J. Hartemink, I. Vermes I, [et al.]// *Clin Chim Act.* –2005. – Vol. 354. – P. 21–34.

83. Bennermoa, M. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the –174 G > C and –572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis /M. Bennermoa. // *Atherosclerosis.*– 2004. –Vol. 174, № 1. – P. 157–163.

84. Bennet, A. M. Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction / A. M. Bennet, M. C. van Maarle, J. Hallqvist, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 187, №2. – P. 408–414.

85. Berg, K. S. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery / K. S. Berg, R. Stenseth, H. Pleyrn, [et al.] // *Interact CardiovascThorac Surg.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 598-603.

86. Bhardwaj, N. Heat shock protein 70 expression following hepatic radiofrequency ablation is affected by adjacent vasculature / N. Bhardwaj, J. Dormer, F. Ahmad, [et al.] // *J Surg Res.* –2012. –Vol. 173, №2. – P. 249-257.

87. Biasucci, L. M. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L. M. Biasucci, G. Liuzzo, G. Fantuzzi, [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2079-2084.

88. Bing, O. H. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload / O. H. Bing J. // *Mol. Cell Cardiol.* – 1994 – Vol.26, №8. –P. 943-948.

89. Bobryshev, Y. V. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis / Y. V. Bobryshev, R. S. Lord // *J Vasc Surg.* – 2002. – Vol.35, №2. – P. 368-375.

90. Bradford, E. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD / E. Bradford, S. Jacobson, J. Varasteh, [et al.] // *Respir. Res.* – 2017. – Vol.18, №1. – P.180.

91. Brekke, P. H. Underdiagnoses of myocardial infarction in COPD—Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation / P. H. Brekke, T. Omland, P. Smith, V. Soyseth. // *Respir Med.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1243–1247.

92. Calabrese, F. Marked alveolar apoptosis/proliferation imbalance in end-stage emphysema / F. Calabrese, C. Giacometti, B. Beghe, [et al.] // *Respir Res.* –2005. – Vol.6:14.

93. Calderwood, S. K. Extracellular HSPs: The Complicated Roles of Extracellular HSPs in Immunity / S. K. Calderwood, J. Gong, A. Murshid. // *Front Immunol.* – 2016. – №7. – P 159.

94. Cappello, F. Convergent sets of data from in vivo and in vitro methods point to an active role of Hsp60 in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis /F. Cappello, G. Caramori, C. Campanella, [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. e28200.

95. Caruso, R. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure / R. Caruso, B. De Chiara, J. Campolo, et al. // *Clinical Biochemistry* – 2013. – Vol. 46, № 1-2. – P.94-98.

96. Ceasovschih, A. Biomarker Utility for Peripheral Artery Disease Diagnosis in Real Clinical Practice: A Prospective Study /A. Ceasovschih, V. Sorodoc, V. O. Dan Tesloianu, [et al.]// *Diagnostics.*– 2020. –Vol. 10, №9. – P.723.

97. Celli, B. R. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, N. Locantore, A. Duvoix, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012.– Vol. 185.– P. 1065-1072.

98. 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. – P. 631–639.

99. Chen, Z. Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice / Z. Chen, C. C. Chua, Y. S. Ho, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2001. – Vol. 280. – P. H2313–2320.

100. Comer D. M. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers / D. M. Comer, J. C. Kidney, M. Ennis, [et al.] // *Eur Respir J*. – 2013. – Vol. 41, №5. – P. 1058–1067.

101. Cui, X. COPD and levels of Hsp70 (HSPA1A) and Hsp27 (HSPB1) in plasma and lymphocytes among coal workers: A case-control study / X. Cui, J. Xing, Y. Liu, [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2015. – Vol. 20. – P. 473–481.

102. De Maio, A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles and the stress observational system. A form of communication during injury, infection and cell damage / A. De Maio // *Cell Stress Chaperones*. – 2011. – Vol. 16. – P. 235–249.

103. De Oliveira Caram, L. M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD / L. M. De Oliveira Caram, R. Ferrari, C. Roberta, [et al.] // *J. Bras. Pneumol*. – 2016. – Vol.42, №3. – P. 179-184.

104. De Rosa, S. Neopterin: From Forgotten Biomarker to Leading Actor in Cardiovascular Pathophysiology / S. De Rosa, P. Cirillo, M. Pacileo, [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 9. – P. 188–199.

105. De Waha, S. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / S. De Waha, M. R. Patel, C. B. Granger,[et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 47. – P. 3502–3510.

106. Demedts, I.K. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema / I. K. Demedts, T. Demoor, K. R. Bracke, [et al.] // *Respir Res*. – 2006 – Vol.7. – P. 53.

107. Dizdarević-Hudić, L. Correlation between interleukin 6 and interleukin 10 in acute myocardial infarction / L. Dizdarević-Hudić, Z. Kušljugić, F. Baraković,[et al.] // *Bosn J Basic Med Sci*. – 2009.– Vol. 9, №4. – P. 301–306.

108. Dominguez-Rodriguez, A. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, M. Garcia-Gonzalez. // *Int J Cardiology*. – 2006. – Vol. 111, №2. – P. 318-320.

109. Donaldson, G. C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G. C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith, [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 1091–1097.

110. Dong, J. Increased expression of heat shock protein 70 in chronic obstructive pulmonary disease. / J. Dong, L. Guo, Z. Liao, [et al.] // *Int Immunopharm*. – 2013. – Vol. 17, №3. – P. 885–893.

111. Dutka, M. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz, [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2020. – Vol. 25. – P. 537–548.

112. Dybdahl, B. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. / B. Dybdahl, S. A. Slordahl, A. Waage, [et al.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, №3. – P. 299–304.

113. Eapen, D. J. The Evaluation of Novel Biomarkers and the Multiple Biomarker Approach in the Prediction of Cardiovascular Disease. / D. J. Eapen, N. Ghasemzadeh, J. P. MacNamara, A. Quyyumi. // *Curr Cardiovasc Risk Rep*. – 2014. – Vol. 8. – P. 408.

114. Edkins, A.L. Heat shock proteins as modulators and therapeutic targets of chronic disease: An integrated perspective / A. L. Edkins, J. T. Price, G. A. Pockley, G. L. Blatch. // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci*. – 2018. – Vol. 373, № 1738. – P. 20160521.

115. Edsfeldt, A. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques / A. Edsfeldt, H. Grufman, G. Ascianto, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015, Vol. 241. – P. 443–449

116. Enriquez, J.R. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction / J. R. Enriquez, J. A. de Lemos, S. V. Parikh, [et al.] // *Am Heart J*. – 2013. – Vol. 165. – P. 43–49.

117. Fadok, V. A. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages / V. A. Fadok, D. R. Volker, P. A. Campbell, [et al.] // *J. Immunol*. – 1992. – Vol. 148. – P. 22157-22164.

118. Fallavollita, J. A. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy /J. A. Fallavollita, B. M. Heavey, A. J. Luisi, [et al] // J. Am CollCardiol. – 2014. – Vol. 63. – P.141-149.

119. Fallavollita, J. A. Myocyte apoptosis and reduced SR gene expression precede the transition from chronically stunned to hibernating myocardium. /J. A. Fallavollita, H. Lim, J. M. Canty // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 1937-1944.

120. Fliss, H. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. / H. Fliss, D. Gattinger // Circ. Res. – 1996. – Vol. 79. – P.949–956.

121. Fontes, J. A. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure /J. A. Fontes, N. R. Rose, D. Čiháková // Cytokine. – 2015. – Vol.74. – P. 62–68.

122. Forteza, M. J. Apoptosis and Mobilization of Lymphocytes to Cardiac Tissue Is Associated with Myocardial Infarction in a Reperfused Porcine Model and Infarct Size in Post-PCI Patients / M. J. Forteza, I. Trapero, A. Hervas, [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2018:1975167.|

123. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J. Badimon, [et al]. // N Engl J Med.– 1992. – Vol.326.– P. 242–250.

124. Gabriel, A. S. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. / A. S. Gabriel., A. Martinsson. B. Wretlind, [et al.]. // Eur J Inter Med.– 2004. – Vol.15, №8. – P. 523-528.

125. Garcia-Lucio, J. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease /J. Garcia-Lucio, V. I. Peinado, L. De Jover, [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol.13, №4. – P. e0195724.

126. Garcia-Moll, X. Serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women / X. Garcia-Moll, D. Cole, E. Zouridakis, [et al.] // Heart.– 2000. – Vol.83. – P. 346 –350.

127. Gerke, V. Annexins: From Structure to Function / V. Gerke, S. E. Moss // Physiol Rev. – 2002. – Vol. 82. – P.331–371.

128. Ghayour-Mobarhan, M. Plasma antibody titres to heat shock proteins-60, -65 and-70: Their relationship to coronary risk factors in dyslipidaemic patients and healthy individuals / M. Ghayour-Mobarhan, D. J. Lamb, D. P. Lovell, [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* –2005. – Vol.65. – P.601-614.

129. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) Date last accessed: November 28, 2017.

130. Gogebakan, B. The role of bronchial epithelial cell apoptosis in the pathogenesis of COPD / B. Gogebakan, R. Bayraktar, M. Ulaşlı, [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41. – P. 5321–5327.

131. Gong, H. Endothelial to mesenchymal transition in the cardiovascular system / H. Gong, X. Lyu, Q. Wang, [et al.] // *Life Sc.* – 2017. – Vol. 184. – P.95-102.

132. Gong, J. Cigarette Smoke Reduces Fatty Acid Catabolism, Leading to Apoptosis in Lung Endothelial Cells: Implication for Pathogenesis of COPD / J. Gong, Z. Hui, T. Liu, [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2019. – Vol. 29: 00941.

133. Greulich, S. Time-dependent myocardial necrosis in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction without angiographic collateral flow visualized by cardiac magnetic resonance imaging: results from the multicenter STEMI-SCAR project / S. Greulich, A. Mayr, S. Gloekler,[et al.] // *J Am Heart Ass.* –2019. –Vol. 8, №12. – P. e012429.

134. Groot, H. E. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction / H. E. Groot, L. Al Ali, van der Horst, [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108, №6. – P. 612–621.

135. Guiedem, E. Cytokine profile in the sputum of subjects with post-tuberculosis airflow obstruction and in those with tobacco related chronic obstructive pulmonary disease / E. Guiedem, E. W. Pefura-Yone, G. M. Ikomey, [et al.] // *BMC Immunol.* – 2020.– Vol.21, №1:52.

136. Hacker, S. Elevated HSP27, HSP70 and HSP90 alpha in chronic obstructive pulmonary disease: markers for immune activation and tissue destruction / S. Hacker, C. Lambers, K. Hoetzenecker, [et al.] // Clin Lab. – 2009. – Vol.55. – P.31–40.

137. Haider, Th. Systemic release of heat-shock protein 27 and 70 following severe trauma / Th. Haider, E. Simader, O. Glück, [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9: 9595.

138. Halim, A. A. Role of neopterin among COPD patients / A. A. Halim, Z. Adawy, M. Sayed // Egypt J Chest Dis Tuberc. – 2016. – Vol.65, № 1. – P.23-27.

139. Hamzic-Mehmedbasic, A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events // Med. Arch. – 2016. – Vol. 70. – P.252–255.

140. Han, S. F. Imbalance of T helper 1 cells/T helper 2 cells accelerated T-cell-mediated endothelium injury in patients with acute coronary syndromes/ S. F. Han, X. Y. Li, K. W. Liu, [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. – 2008. – Vol. 36. – P. 1070–1073.

141. Hawkins. N.M. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / N.M.Hawkins, Z.Huang, K.S.Pieper, [et al.] // Eur. J Heart Fail. – 2009. – Vol.11. – P. 292–298.

142. Henson, P. M. Cell Death, Remodeling, and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / P. M. Henson, R. W. Vandivier, I. S. Douglas. // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 8. – P.713-717.

143. Hikichi, M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke / M. Hikichi, K. Mizumura, S. Maruoka, [et al.] // J Thorac Dis. – 2019. – Vol. 11. – P.2129–2140.

144. Hlapčić, I. Association of Plasma Heat Shock Protein 70 with Disease Severity, Smoking and Lung Function of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / I. Hlapčić, A. Hulina-Tomašković, M. GrdićRajković, [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9: 3097.

145. Hlapčić, I. Platelet indices in stable chronic obstructive pulmonary disease—Association with inflammatory markers, comorbidities and therapy / I. Hlapčić, A.

Somborac-Baćura, S. Popović-Grle, [et al.] // *Biochemia Medica*. – 2020. – Vol. 30. – P. 60–73.

146. Hodge, S. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation / S. Hodge, G. Hodge, M. Holmes, [et al.] // *Eur Respir J*. – 2005. – Vol. 25. – P. 447–454.

147. Hofstra, L. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction / L. Hofstra, I. H. Liem, E. A. Dumont, [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 209–212.

148. Houben-Wilke, S. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study / S. Houben-Wilke, R. A. Jörres, R. Bals, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 195. – P. 189 – 197.

149. Hu, R. Heat shock protein 27 and cyclophilin. Associate with the pathogenesis of COPD / R. Hu, Q. Ouyang, A. Dai, [et al.] // *Respirology*. – 2011. – Vol. 16. – P. 983–993.

150. Huang, X. Differential DAMP release was observed in the sputum of COPD, asthma and asthma-COPD overlap (ACO) patients / X. Huang, X. Tan, Y. Liang, [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, №1: 19241.

151. Huangfu, F. There is no association between TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and the risk of coronary artery heart disease: a meta-analysis of 8351 cases and 8423 controls / F. Huangfu, X. Zhao, X. Wang, [et al.] // *J Cardiovasc Surg*. – 2017. – Vol. 58, №5. – P. 770-778.

152. Imai, K. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema / K. Imai, B. A. Mercer, L. L. Schulman, [et al.] // *Eur Respir J*. – 2005. – Vol. 25. – P. 250–258.

153. Iuchi, A. IL-6 blockade for myocardial infarction / A. Iuchi, H. Harada, T. Tanakalaw // *Inter J Cardiol*. – 2018. – Vol. 271. – P. 19–20.

154. Jones D.P. Therapeutic approaches targeting inflammation in cardiovascular disorders // D.P. Jones, J. Patel // *Biology*. – 2018. – Vol. 7, №4: 49.

155. Kaptoge, S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S .R. Seshasai, P. Gao, [et al] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 578–589.

156. Kasahara, Y. Expression of 15-lipoxygenase and evidence for apoptosis in the lungs from patients with COPD / Y. Kasahara, R. M. Tuder, C. D. Cool, N. F. Voelkel // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, №5 (Suppl 1): 260S.

157. Kay, J.G. Distribution, dynamics and functional roles of phosphatidylserine within the cell / J. G. Kay and G.D. Fairn. // *Cell Communication and Signaling.* 2019. – Vol. 17, №1: 126.

158. Kay, J.G. Phosphatidylserine-mediated cellular signaling / J.G. Kay, S. Grinstein // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2013.– Vol. 991.– P. 177-193.

159. Kenis, H. Annexin A5 uptake in ischemic myocardium: demonstration of reversible phosphatidylserine externalization and feasibility of radionuclide imaging / H. Kenis, H. R. Zandbergen, L. Hofstra, [et al.] // *J Nucl Med.* – 2010. – Vol.51. – P. 259–267.

160. Kietselaer, B.L. The Annexin code: Revealing endocarditis / B. L. Kietselaer, J. Narula, L. Hofstra // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28, №8: 948.

161. Kilic, T. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome / T. Kilic, D. Ural, E. Ural, [et al.]. // – *Heart.* – 2006. – Vol.92. – P.1041–1046.

162. Kim, E.K. Effect of chronic hypoxia on proliferation, apoptosis, and HSP70 expression in mouse bronchiolar epithelial cells / E. K. Kim, J. D. Park, S. Y. Shim, [et al.] // *Physiol Res.* – 2006. – Vol.55. – P. 405–411.

163. Kim, S. Y. Mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1 mediates cigarette smoke-induced endothelial cell death and dysfunction / S. Y. Kim, H. J. Kim, M. K. Park, [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 54. – P. 284–296.

164. Konstantinidis, K. Mechanisms of cell death in heart disease / K. Konstantinidis, R. S. Whelan, R. N. Kitsis. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol.32. – P.1552-1562.

165. Krueger, G. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis / G. Krueger, K. Callis // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140. – P. 218-225.

166. Kunadian, V. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial / V. Kunadian, D. Chan, H. Ali, [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2019. – Vol.5: 00110-2019 0713.

167. 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. – Vol. 198. – P.51–57.

168. Kuwano, K. Epithelial cell fate following lung injury / K. Kuwano, J. Araya, K. Nakayama // *Expert Rev Respir Med.* – 2008.– Vol. 2.– P. 573–582.

169. La Torre, G. Counseling intervention to improve quality of life in patients with pre-existing acute myocardial infarction (AMI) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study / G. La Torre, R. A. Cocchiara, E. L. Sordo., [et al.] // *J Prev Med Hyg.* – 2018. – Vol. 59. – P. E153–E158.

170. Lebedeva, A. Differential clusterization of soluble and extracellular vesicle-associated cytokines in myocardial infarction / A. Lebedeva, W. Fitzgerald, I. Molodtsov, [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. e 21114.

171. Lee, K. H. Positive feedback regulation of heat shock protein 70 (Hsp70) is mediated through Toll-like receptor 4-PI3K/Akt-glycogen synthase kinase-3beta pathway / K. H. Lee, J. Jeong, C. G. Yoo // *Exp Cell Res.* – 2013.– Vol. 319. – P. 88-95.

172. Lee, P. Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo / P. Lee, M. Sata, D. J. Lefer, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003.– Vol. 284. – P. H456–463.

173. Lim, W. K. Regulation of G protein signaling by the 70 kDa heat shock protein / W. K. Lim, K. C. Kanelakis, R. R. Neubig // *Cell Signal.* – 2013. – Vol. 25. – P. 389-396.

174. Linden, F. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis-from molecular biology to clinical application / F. Linden, G. Domschke, C. Erbel, [et al.] // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5: 455.

175. Lindmark, E. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease / E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin, A. Siegbahn. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 2107–2113.

176. Liu, Q. Lentivirus mediated interference of caspase-3 expression ameliorates the heart function on rats with acute myocardial infarction / Q. Liu. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – Vol.18. – P.1852–1858.

177. Liu, W. Serum Levels of Inflammatory Cytokines and Expression of BCL2 and BAX mRNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Patients with Chronic Heart Failure / W. Liu, L. Ru, C. Su [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 2633-2639.

178. Luc, G. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME study / G. Luc, J. M. Bard, I. Juhan-Vague [et al.] // *ArteriosclerThromb Vasc Biol* – 2003. Vol. 23. – P. 1255-1261.

179. Maaten, J.M. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation / J.M. Maaten, K. Damman, M. C. Verhaar, [et al] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18.–P. 588–598.

180. Maclay, J.D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J. D. Maclay, W. MacNee. // *Chest.* – 2013. – Vol. 143. – P. 798–807.

181. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M. G. Cosio // *Eur Respir J.* – 2001. – Vol.17. – P. 946–953.

182. Mangge, H. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease / H. Mangge, K. Becker, D. Fuchs, J. M. Gostner // *World J Cardiol.* – 2014. – Vol.6, №6. – P.462–477.

183. Mariño, G. Mechanisms of apoptotic phosphatidylserine exposure / G. Mariño, G. Kroemer // *Cell Research.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1247–1248.

184. Matsuda, R. Clinical significance of measurement of plasma annexin V concentration of patients in the emergency room / R. Matsuda, N. Kaneko, M. Kikuchi, [et al.] // *Resuscitation*. – 2003. – Vol. 57. – P. 171–177.

185. Mian, M.O. Innate immunity in hypertension / M. O. Mian, P. Paradis, E. L. Schiffrin // *Curr Hypertens Rep*. – 2014. – Vol.16, №2: 413.

186. Mielczarek-Palacz. A Changes in concentrations of tumor necrosis factor TNF and its soluble receptors type 1 (sTNF-r1) and type 2 (sTNF-R2) in serum of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / A. Mielczarek-Palacz, J. Sikora, Z. Kondera-Anasz, M. Smycz // *Wiad Lek*. – 2011. – Vol.64. – P. 71–74.

187. Millar, L. N. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators / L. N. Millar, G. A. Murrell. // *Mediators Inflamm*. – 2012: 436203.

188. 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. 11–16.

189. Nagata, S. Exposure of phosphatidylserine on the cell surface / S. Nagata, J. Suzuki, K. Seqawa, T. Fujii. // *Cell Death Differ*. – 2016. – Vol. 23, №6. – P. 952-961.

190. Nakajima, H. Enhanced expression of apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction / H. Nakajima, N. Yanase, K. Oshima, [et al.] // *Jpn Heart J*. – 2003, №44. – P.833-844.

191. Njemini, R. Circulating Heat Shock Protein 70 in Health, Aging and Disease / R. Njemini, I. Bautmans, O. O. Onyema, [et al.] // *BMC Immunol*. – 2011. – Vol. 12, №1: 24.

192. Noguera, A. Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD / A. Noguera, E. Sala, A. R. Pons, [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 1837–1842.

193. Nomura, F. Myocardial self-preservative effect of heat shock protein 70 on an immature lamb heart / F. Nomura, M. Aoki, J. M. Forbess, J. E. Mayer. // *Ann Thorac Surg*. – 1999. – №68 (5). – P. 1736-1741.

194. Novo, G. C. Risk Score Derived from the Analysis of a Cluster of 27 Serum Inflammatory Cytokines to Predict Long Term Outcome in Patients with Acute

Myocardial Infarction: a Pilot Study / G. Novo, C. Bellia, M. Fiore, et al. // *Ann Clin Lab Sci.* – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 382-390.

195. Okamura, M. Suppression of cytokine responses by indomethacin in podocytes: a mechanism through induction of unfolded protein response / M. Okamura, Y. Takano, N. Hiramatsu, [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – H. 1495–1503.

196. Ording, A. G. Sorensen HT. Concepts....., National Guideline Centre. Multimorbidity: clinical assessment and management: assessment, prioritization and management of care for people with commonly occurring multimorbidity (NICE guideline NG56) / A. G. Ording, H. T. Sorensen // National Institute for Health and Care Excellence. – London, 2016.

197. Ozdemir, O. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris / O. Ozdemir, F. Gundogdu, S. Karakelleoglu, [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2008 – Vol. 19 – P. 15–19.

198. Pacileo, M. The role of Neopterin in cardiovascular disease / M. Pacileo, P. Cirillo, S. De Rosa, [et al.] // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2016. – Vol. 68. – P. 68–73.

199. Patterson, C. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation / C. Patterson, D. Cyr // *Circulation.* – 2002. – №106. – P. 2741-2746.

200. Piro, F. R. Is apoptosis a diagnostic marker of acute myocardial infarction? / F. R. Piro, C. R. di Gioia, P. Gallo, [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2000. – Vol. 124. P. 827–831.

201. Plata-Nazar, K. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections / K. Plata-Nazar, G. Luczak, A. Liberek, [et al.] // *Acta. Biochim. Pol.* – 2015. – Vol. 62, №1. – P. 133-137.

202. Pletz, M. W. R. Reduced spontaneous apoptosis in peripheral blood neutrophils during exacerbation of COPD / M. W. R. Pletz, M. Ioanas, A. De Roux, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 532–537.

203. Pockley, A.G. The atheroprotective properties of Hsp70: a role for Hsp70-endothelial interactions? / A. G. Pockley, S. K. Calderwood, G. Multhoff // *Cell Stress Chaperones*. – 2009. – №14. – P. 545–553.

204. Pockley, A. G. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension / A. G. Pockley, U. de Faire, R. Kiessling, [et al.] // *J. Hypertens*. – 2002. – Vol.20, №9. – P. 1815-1820.

205. Pockley A. G. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension / A. G. Pockley, A. Georgiades, T. Thulin, [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol.42, №3. P. 235-238.

206. Rabe, K. F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K. F. Rabe, J. R. Hurst, S. Suissa // *Eur Respir Rev*. – 2018. – Vol. 27(149):180057.

207. Rabe, K. F. Chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Rabe, H. Watz // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 1931–1940.

208. Ray, K. K. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome / K. K. Ray, D. A. Morrow, M.S. Sabatine, [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3071-3078.

209. Razi, M. M. Association of inflammatory cytokines/biomarkers with acute coronary syndrome and its correlation with severity and hospital outcome / M. M. Razi, N. Abdali, S. M. Asif, M. M. Azharuddin. // *J Clin Prev Cardiol*. – 2017. – Vol: 6. – P. 44-49.

210. Reiss, A. B. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? / A. B. Reiss, N. M. Siegart, J. De Leon. // *J Clin Lipid*. – 2017. – Vol. 12, №1. – P. 14-23.

211. Ren, B. The expression of DAMP proteins HSP70 and cancer-testis antigen SPAG9 in peripheral blood of patients with HCC and lung cancer / B. Ren, S. Luo, F. Xu, [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2017. Vol. 22. P. 237–244.

212. Reutelingsperger, C. P. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis / C. P. Reutelingsperger, W. L. van Heerde // *Cell Mol Life Sci*. – 1997. – Vol. 53. P. 527–532.

213. Ritossa, F. A new puffing pattern induced by temperature and DNP in *Drosophila* / F. Ritossa // *Experientia*. – 1962. – Vol. 18. – P. 571–573.

214. Ritschel, V. N. IL-6 signalling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / V.N. Ritschel, I. Seljeflot, H. Arnesen, [et al.] // *Results Immunol*. – 2014. Vol. 4 – P. 8–13.

215. Roberg, K. Oxidative stress causes relocation of the lysosomal enzyme cathepsin D with ensuing apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes / K. Roberg, K. Ollinger // *Am. J. Pathol*. – 1998. – Vol, 152, №5. – P. 1151-1156.

216. Rothnie, K. J. Chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction: effects on presentation, management, and outcomes / K. J. Rothnie and J. K. Quint. // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. – 2016. – Vol. 2, №2. – P, 81–90.

217. Rothnie, K. J. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease / K. J. Rothnie, L. Smeeth, E. Herrett// *Heart*. – 2015. – Vol. 101. – P. 1103–1110.

218. Rothnie, K. J. Myocardial Infarction and Ischaemic Stroke Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. J. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová, [et al] // *Ann. Am. Thorac. Soc*. – 2018. – Vol. 15. – P. 935–946.

219. Roversi, S. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases. An urgent need for integrated care / S. Roversi, L. M. Fabbri, D. D. Sin, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – Vol, 194. – P. 1319–1336.

220. Roversi, S. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease / S. Roversi, P. Roversi, G. Spadafora, [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2014. – Vol. 44. P. 93–102.

221. Rumora, L. Reduction in peripheral blood leukocyte heat shock proteins 27 and 70 expression in chronic obstructive pulmonary disease / L. Rumora, L. Milevoj, S. Popović-Grle, [et al.] // *Croat Chem Acta*. – 2008. – Vol. 81. – P. 73–80.

222. Saban K. L. Social determinants and heat shock protein-70 among africanamerican and non-hispanic white women with atherosclerosis: a pilot study / K. L. Saban, D. Hoppensteadt, F. B. Bryant, H. A. Devon // *Biol Res Nurs*. – 2013. Vol. 16, №3. – P. 258 – 265.

223. Saraste, A. Apoptosis in human acute myocardial infarction / A. Saraste, K. Pulkki, M. Kallajoki, [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 320–323.

224. Schumacher, S. Association between coronary collaterals and myocardial viability in patients with a chronic total occlusion / S. Schumacher, H. Everaars, W. Stuijzand [et al.] // *Eurointervention*. – 2020. – Vol. 16. – P. 453–461.

225. Schurgers, L. J. Circulating annexin A5 predicts mortality in patients with heart failure / L. J. Schurgers, M. Burgmaier, T. Ueland, [et al.] // *J. Intern Med*. – 2016. – Vol. 279, № 1. – P. 89-97.

226. Seropian, I. M. Acute Cardiovascular Care Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction / I. M. Seropian, C. Sonnino, B. W Van Tassell. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2016. – Vol. 5, №4. – P. 382-395.

227. Shao, Z. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure / Z. Shao, R. Zhang, K. Shrestha, [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 113(11). – P. 1839-1843.

228. Shin, Y. O. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention / Y. O. Shin, J. S. Bae, J. B. Lee, [et al.] // *Int Heart J*. – 2006. – №47. – P. 671–682.

229. Shirani, J. Cardiac molecular imaging to track left ventricular remodeling in heart failure/ J. Shirani, A. Singh, S. Agrawal, V. Dilsizian. // *J Nucl Cardiol*. – 2017. – Vol. 24. – P. 574-590.

230. Signorelli, S. Neopterin: A potential marker in chronic peripheral arterial disease/ S. Signorelli, M. Anzaldi, V. Fiore, [et al.] // *Mol Med Rep*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1855–1858.

231. Simak, J. Release of annexin A5-binding membrane microparticles from cultured human umbilical vein endothelial cells after treatment with camptothecin / J. Simak, K. Holada, J. G. Vostal // *BMC Cell Biol*. – 2002. – Vol. 3: 11.

232. Skotland, T. The role of PS 18:0/18:1 membrane function / T. Skotland, K. Sandvig // *Nat Commun*. – 2019. – Vol. 10, №1: 2752.

233. Slebos, D. J. Mitochondrial localization and function of heme oxygenase-1 in cigarette smoke-induced cell death / D. J. Slebos, S. W. Ryter, M. van der Toorn // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2007. – Vol. 36, №4. – P. 409–417.

234. Stefan, M. S. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study / M. S. Stefan, R. R. Bannuru, D. Lessard, [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – P. 1441–1448.

235. Su, X. Extracellular heat shock cognate protein 70 induces cardiac functional tolerance to endotoxin: differential effect on TNF-alpha and ICAM-1 levels in heart tissue / X. Su, J. B. Sykes, L. Ao, [et al.] // *Cytokine.* – 2010. – Vol. 51, №1. – P. 60-66.

236. Suzuki, K. Reduction in myocardial apoptosis associated with overexpression of heat shock protein 70 / K. Suzuki, Y. Sawa, K. Kagisaki, [et al.] // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, №5. – P. 397–403.

237. Takabatake, N. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patients with COPD / N. Takabatake, M. Sata, S. Abe, [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99, №4. – P. 485–492.

238. Takemura, G. Cardiomyocyte apoptosis in the failing heart—a critical review from definition and classification of cell death / G. Takemura, M. Kanoh, S. Minatoguchi, H. Fujiwara // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, №6. – P. 2373-2386.

239. Tamasi, L. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics / L. Tamasi, A. Bohacs, V. Tamasi, [et al.] // *Cell Stress Chaperones.* – 2010. – Vol. 15, №3. – P. 295–300.

240. Teringova, E. Apoptosis in ischemic heart disease / E. Teringova, P. Tousek // *J Transl Med.* – 2017. – Vol. 15: 87.

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

242. Theriault, J. R. Extracellular HSP70 binding to surface receptors present on antigen presenting cells and endothelial/epithelial cells / J. R. Theriault, S. S. Mambula, T. Sawamura, [et al.] // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579, №9. – P. 1951-1960.

243. Tousoulis, D. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis, E. Oikonomou, E. K. Economou, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37, № 22. – P. 1723–1732.

244. Tower, J. Programmed cell death in aging / Tower, J. // *Ageing Res Rev.* – 2015. – Vol. 23 (Pt A). – P. 90–100.

245. Toygar, M. The relation between oxidative stress, inflammation, and neopterin in the paraquat-induced lung toxicity / M. Toygar, I. Aydin, M. Agilli, [et al.] / *Hum Exp Toxicol.* – 2015. – Vol. 34, №2. – P. 198-204.

246. 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: 69.

247. Ünver, R. Serum Heat Shock Protein Levels and the Relationship of Heat Shock Proteins with Various Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients / R. Ünver, F Deveci, G. Kırkıl, [et al.] // *Turk Thorac J.* – 2016. – Vol.17, №4 – P. 153-159.

248. Van Eeden, S. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease / S. Van Eeden, J. Leipsic, S. F. Paul Man, D. D. Sin // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 11–16.

249. Vandivier, R. W. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis / R. W. Vandivier, V. A., Fadok, P. R. Hoffmann, [et al.] // *J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 661–670.

250. Vanfleteren, L. E. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. E. Vanfleteren, M. A. Spruit, M. Groenen, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 728–735.

251. Vitenberga, Z. An insight into COPD morphopathogenesis: Chronic inflammation, remodeling, and antimicrobial defense / Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniševa // *Medicina.* – 2019. – Vol. 55: 496.

252. Voelkel, N. F. Cigarette smoke is an endothelial cell toxin / N. F. Voelkel, // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 197: 274.

253. Warwick, G. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease / G. Warwick, P. S. Thomas, D. H. Yates. // *Respirology*. – 2013. – Vol. 18, №5. – P. 874-884.

254. Wei, Y.J. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Y. J. Wei, Y. X. Huang, Y. Shen, [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 2009. – Vol. 332(1-2). – P. 103-111.

255. Wencker, D. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure / D. Wencker, M. Chandra, K. Nguyen, [et al.] // *J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 111. P. 1497-1504.

256. Westerik, J. A. Association between chronic comorbidity and exacerbation rate in primary care COPD patients / J. A. Westerik, E. I. Metting, J. F. van Boven, [et al.] // *Respir Res*. – 2017. – Vol. 18:31.

257. Wrigley, B. J. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure / Wrigley B. J., Lip G. Y. H., Shantsila E. // *Eur J Heart Fail*. – 2014. – Vol. 13, №11. – P. 1161–1171.

258. Xiao, J. The IL-2/Anti-IL-2 Complex Attenuates Cardiac Ischaemia-Reperfusion Injury Through Expansion of Regulatory T Cells / J. Xiao, K. Yu, M. Li, [et al.] // *Cell Physiol Biochem*. – 2017. – Vol. 44. P. 1810–1827.

259. Xie, F. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats / F. Xie, R. Zhan, L. C. Yan, [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2012. – Vol. 21. – P. 907–914.

260. Xu, Q. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis / Q. Xu, B. Metzler, M. Jahangiri, K. Mandal // *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*. – 2012. – Vol. 302. – P. H506–H514.

261. Yamamoto, E. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved leftventricular ejection fraction / E. Yamamoto, Y. Hirata, T. Tokitsu, [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2016. – Vol. 1. – P. 53-59.

262. Yan, H. B. Clinical implication and association between local and systemic levels of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-10 in patients with coronary artery disease / H. B.

Yan, W. Z. Li, H. J. Zhao, [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi*. – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 142-146.

263. Yan, W. Immune Cell Repertoire and Their Mediators in Patients with Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris / W. Yan, Y. Song, L. Zhou [et al.] // *Int J Med Sci*. – 2017. – Vol. 14, №2. – P. 181-190.

264. Yin, L. Differential association of chronic obstructive disease with myocardial infarction and ischemic stroke in a nation-wide cohort / L. Yin // *Int J Cardiology*. – 2014. – Vol. 140. – P. 601–603.

265. Yokohori, N. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema / N. Yokohori, K. Aoshiba, A. Nagai // *Chest*. – 2004. – Vol. 125, №2. – P. 626–632.

266. Yue, L. Mitochondrial dysfunction in inflammatory responses and cellular senescence: pathogenesis and pharmacological targets for chronic lung diseases / L. Yue, H. Yao // *Br. J. Pharmacol*. – 2016. – Vol. 173. – P. 2305–2318.

267. Zhang, X. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome / X. Zhang, Z. Xu, L. Zhou, [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2010. – Vol. 15. – P. 675–686.

268. Zhang, Y. Immune mechanisms in heart failure / Y. Zhang, J. Bauersachs, H. F. Langer // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19. – P. 1379–1389.

269. Zhelyazkova, Y. Serum neopterin and IL-6 as biomarkers in patients with COPD / Y. Zhelyazkova, T. Tacheva, D. Ivanova, [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 50: PA380.

270. Zhu, J. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease / J. Zhu, A. A. Quyyumi, H. Wu, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – Vol. 23, №6. – P. 1055–1059.

271. Zonneveld-Huijssoon, E. Heat shock protein bystander antigens for peptide immunotherapy in autoimmune disease / E. Zonneveld-Huijssoon, S. Albani, B. J. Prakken, F. van Wijk // *Clin Exp Immunol*. – 2013. – Vol. 171, №1. – P. 20-29.