

На правах рукописи

Наумов Андрей Валентинович

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

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

АСТРАХАНЬ – 2022

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

Научный руководитель:

ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

ОСИПОВА Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

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

Ведущая организация:

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

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.003.01 при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Существенной проблемой клинической практики на сегодняшний день является коморбидность. Примером сочетанного протекания нескольких нозологических форм служит ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [Верткин А.Л., 2018], чему способствует общность патогенетических звеньев данных заболеваний. Результаты проводимых в последние десятилетия исследований позволяют считать сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) не случайным спутником ХОБЛ, а одним из ее системных проявлений [Rothnie K.J., et al. 2018; Trinkmann F. et al., 2019]. ССЗ в сочетании с ХОБЛ характеризуются изменением клинической симптоматики, трудностями в диагностике и неблагоприятным прогнозом [Morgan A.D. et al., 2018]. Одним из особенно грозных сочетаний является развитие у пациентов с ХОБЛ инфаркта миокарда (ИМ), верификация которого зачастую может задерживаться или вообще пропускаться [Куценко М.А. и др., 2014; Будневский А.В., 2016].

Исследований, в которых бы комплексно изучались показатели системной воспалительной реакции и апоптоза у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, судя по литературным данным, не проводилось, а имеющиеся сведения отличаются противоречивостью и ограничиваются констатацией лишь их отдельных параметров как при ХОБЛ [Атякшин Д.А. и др., 2015; Трушина Е.Ю., 2019; Bradford E. et al., 2017; Avci E. et al., 2018; Gong J. et al., 2019], так и при ИМ [Качковский М.А. и др., 2013; Мухамбетова Г.Н. и др., 2019; Groot H.E. et al., 2019].

Степень разработанности темы исследования

Роль респираторной патологии в развитии ИМ и ухудшении его течения, благодаря большому количеству проведенных исследований, не вызывает сомнения. Следует отметить, что при этом остается много дискуссионных и открытых вопросов о механизмах развития ИМ на фоне ХОБЛ, включая

комплексную оценку факторов системного воспаления и апоптоза. Авторы изучают роль апоптоза и воспаления в развитии ИМ и его осложнений [Мухамбетова Г.Н. и др., 2019; Razi, M.M. et al., 2017; Schumacher S. et al., 2020], как ключевых процессов в механизмах регенерации миокарда во время ИМ и при постишемическом ремоделировании сердца [Schurgers L.J. et al., 2016; Anweshan S. et al., 2017]. При этом в доступной литературе не представлены исследования, посвященные комплексному изучению показателей апоптоза и системной воспалительной реакции у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

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 β , 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 исследования

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 и анализ 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 модели прогнозирования осложнений ИМ на фоне ХОБЛ и ее апробацию на клинических примерах. Выводы представлены на основании полученных результатов, обработанных методами статистического анализа, создана медико-статистическая модель, что позволяет провести прогнозирование риска развития осложнений ИМ на фоне ХОБЛ.

Основные положения, выносимые на защиту:

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

2. По результатам оценки аннексин V зависимого апоптоза мононуклеов периферической крови установлено, что чем раньше госпитализирован пациент от момента развития ИМ, особенно на фоне ХОБЛ, тем больше у него сохраняется жизнеспособных клеток, и тем меньше клеток на ранней стадии апоптоза. Анализ содержания апоптотических клеток в крови пациентов в зависимости от глубины поражения миокарда выявил наибольшее их количество 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 β , 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 ИМ на фоне ХОБЛ.

Степень достоверности и апробация результатов

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, его цель, задачи 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 опубликованы 15 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 95 человек. Основную группу составили 65 пациентов с ИМ, из них у 37 пациентов ИМ развился на фоне ХОБЛ, у 28 – ИМ был без ХОБЛ. Из 37 пациентов с ИМ +ХОБЛ у 19 человек отмечался подъем сегмента ST на ЭКГ (ИМпST+ХОБЛ), у 18 человек - подъема сегмента ST не было (ИМбпST+ХОБЛ); 22 человека были госпитализированы в первые 12 часов ИМ, а 15 человек – после 12 часов; у 21 пациента отмечался трансмуральный ИМ, у 16 – нетрансмуральный, у 20 пациентов ИМ проходил с осложнениями. Из 28 пациентов с ИМ без ХОБЛ у 14 человек отмечался подъем сегмента ST на ЭКГ (ИМпST), у 14 человек - подъема сегмента ST на ЭКГ не было (ИМбпST); 20 человек были госпитализированы в первые 12 часов ИМ, а 8 человек – после 12 часов; у 16 пациентов отмечался трансмуральный ИМ, у 12 – нетрансмуральный, у 13 пациентов ИМ проходил с осложнениями. Медиана возраста пациентов составила 52,8 лет. В исследование не включали пациентов с ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; пациентов с терминальной почечной недостаточностью; диагностированными онкологическими заболеваниями; любыми инфекционными заболеваниями; обострениями хронических заболеваний. Всем пациентам проводили стандартный набор инструментальных и лабораторных исследований. Для анализа показателей системной воспалительной реакции была изучена активность трех цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6) и неоптерина. Определение их уровней в сыворотке крови проводили методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, Россия и «IBL International», Германия). Определение концентрации HSP70 также осуществляли в сыворотке крови методом ИФА с применением тест-набора HSP70 High Sensitivity ELISA Kits («StressXpress», Швейцария). Детекцию моно-

нуклеаров, находящихся в апоптозе, проводили с использованием набора реагентов «Annexin-V-FITC/7AAD» («Beckman Coulter», США) на проточном цитофлуориметре «Navios» («Beckman Coulter», США). Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 11.0, Stat Soft, Inc (США). Вычисляли медианы и квартили (Me, 25-й и 75-й процентиля). Для создания медико-статистической модели прогнозирования развития осложнений ИМ использовался метод бинарной логистической регрессии. С целью оценки качества разработанной модели был проведён ROC-анализ, с расчетом площади под ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование сывороточных уровней HSP70, как возможного маркера тяжести течения ИМ у пациентов на фоне ХОБЛ показало, что самые высокие концентрации HSP70 отмечались в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ (рис.1).

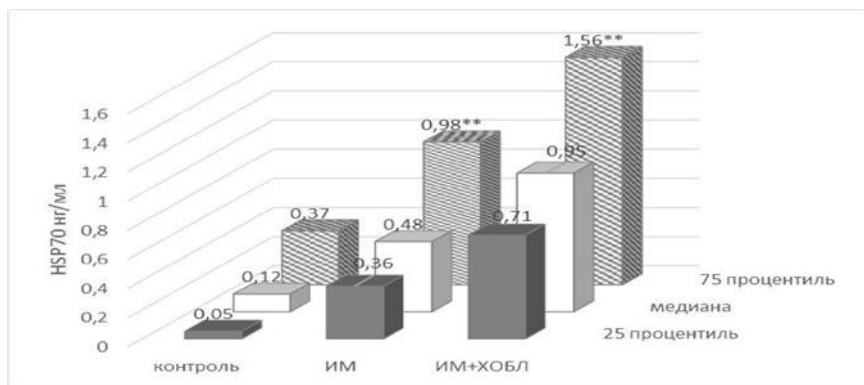


Рисунок 1 – Уровни сывороточного HSP70 в исследуемых группах. Примечание: ** - статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,01$

При изучении связи уровней HSP70 с подъемом сегмента ST на ЭКГ (табл. 1) установлено, что статистически значимо самый высокий его уровень отмечался у пациентов с ИМпST+ХОБЛ.

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

Показатели	ИМ		ИМ + ХОБЛ	
	ИМпST n=14	ИМбпST n=14	ИМпST+ ХОБЛ 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[0,95-1,6] 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

Примечания: p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой ИМбпST; p₂ – с группой пациентов ИМпST; p₃ – с группой пациентов ИМбпST +ХОБЛ.

При анализе уровня HSP70 в зависимости от глубины поражения миокарда (рис.2) обнаружено его статистически значимое повышение у пациентов с трансмуральным ИМ на фоне ХОБЛ (ИМтр+ХОБЛ).

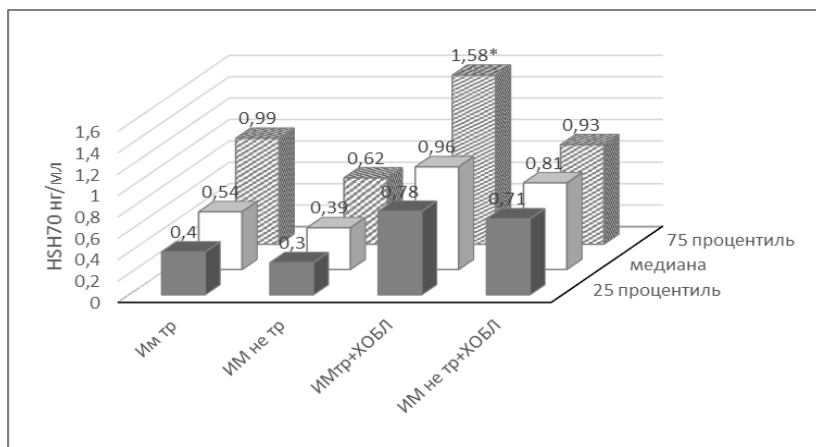


Рисунок 2 – Уровень HSP70 в зависимости от глубины поражения миокарда, нг/мл. Примечание: * - p<0,05 статистически значимые различия со всеми группами пациентов.

Проанализирован уровень HSP70 в исследуемых группах в зависимости от времени госпитализации. Установлено, что у пациентов с ИМ (0,52 [0,38-0,98] нг/мл) и с ИМ+ХОБЛ (0,93 [0,83-1,5] нг/мл), поступивших до 12 часов от момента развития клинической симптоматики, уровень HSP70 был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группах пациентов, поступивших позже (0,37 [0,29 - 0,44] и 0,77 [0,65 - 0,91] нг/мл соответственно).

При изучении уровня HSP70 у пациентов с различными осложнениями ИМ (табл.2) было выявлено, что самые высокие его уровни определялись при развитии ОЛЖН.

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

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 ($p < 0,05$).

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

При исследовании апоптоза циркулирующих аннексин V мононуклеаров (табл.3) установлено, что при ИМ независимо от сопутствующей легочной патологии число клеток на ранней стадии апоптоза увеличивалось, достигая максимальных значений у коморбидных пациентов.

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

Показатели	Контроль n=30	ИМ n=28	ИМ+ХОБЛ n=37
Интактные клетки	97,0[95,9-99,4]	94,8[92,8-96,9]	91,2[84,4-95,4]
Ранняя стадия апоптоза	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	1,1[0,87-1,33]	0,78[0,59-1,34]	1,1[0,77-1,5]
Погибшие клетки	0,26[0,2-0,29]	0,68[0,44-0,86]	0,8[0,47-1,8]

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с ИМ

При анализе содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров в зависимости от подъёма на ЭКГ сегмента ST установлено повышение числа апоптотических клеток, особенно, в группе ИМ+ХОБЛ —7,6 [4,4–12,3]%, что было статистически значимо выше по сравнению со всеми группами пациентов ($p < 0,05$).

При изучении динамики числа апоптотических клеток в зависимости от времени госпитализации установлено, что чем раньше был госпитализирован пациент от момента развития ИМ независимо от сопутствующей ХОБЛ, тем больше у него сохранялось жизнеспособных клеток, и тем меньше было клеток на ранней стадии апоптоза ($p < 0,05$).

Анализ содержания циркулирующих аннексин V мононуклеаров в исследуемых группах пациентов в зависимости от глубины поражения миокарда (табл. 4) выявил наибольшее ко-

личество клеток на всех стадиях апоптоза с появлением погибших (некротических) клеток при трансмуральном ИМ на фоне ХОБЛ.

Таблица 4 – 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	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	4,0 [2,5-5,1] p ₂ <0,05	2,3[2,0-,3]	7,7[4,7-2,5] p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	6,0 [3,3-10,1] p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Поздняя стадия апоптоза	0,95 [0,76-1,34]	0,73 [0,59-0,87]	1,23 [1,37-1,53] p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,01 [0,89-1,13]
Погибшие клетки	0,71[0,66-0,86]	0,58 [0,45-0,71]	1,50 [1,25-1,79] p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,87 [0,47-1,25]

Примечания: p₁ – с группой трИМ; p₂ – с группой пациентов нетрИМ; p₃ – с группой пациентов нетрИМ +ХОБЛ

При анализе апоптоза мононуклеаров периферической крови в зависимости от вида осложнений установлено увеличение содержания этих клеток на всех стадиях апоптоза, особенно, при развитии ОЛЖН в группах коморбидных пациен-

тов ($p < 0,05$). Таким образом, нами выявлено наиболее выраженное усиление апоптоза мононуклеаров периферической крови у пациентов в коморбидной группе. Это свидетельствует, на наш взгляд, о системном характере апоптоза при ИМ, обусловленном усилением аннексин - зависимого апоптоза мононуклеаров в результате иммунных нарушений, что приводит к активации цитокиновой системы с повышением концентрации провоспалительных медиаторов.

На следующем этапе работы нами был проведен анализ уровней ИЛ 1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и неоптерина. Наиболее высокие статистически значимые уровни регистрировались в группе пациентов с ИМ+ХОБЛ по сравнению со всеми исследуемыми группами (табл. 5).

Таблица 5 – Значения уровней сывороточных цитокинов в исследуемых группах

Показатель	Контроль n=30	ИМ n=38	ИМ+ХОБЛ n=37
ИЛ-1 β , 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	6,6 [2,1-0,3]	8,36 [4,5-14,7]	15,4 [8,7-38,8] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

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

Нами была проанализирована взаимосвязь уровней изученных цитокинов в зависимости от подъема сегмента ST. Из всех изученных интерлейкинов у коморбидных пациентов при подъеме сегмента ST выявлено статистически значимое повышение уровня только ИЛ-6 (рис.3) и неоптерина (рис. 4).

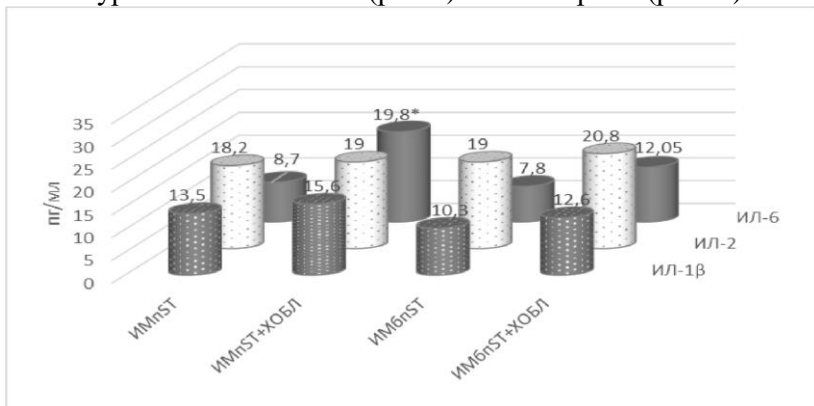


Рисунок 3 – Значение медиан уровней ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 в зависимости от подъёма сегмента ST при ИМ (пг/мл). Примечание: * – статистически значимые различия с группами ИМпST и ИМ6пST, $p < 0,05$.

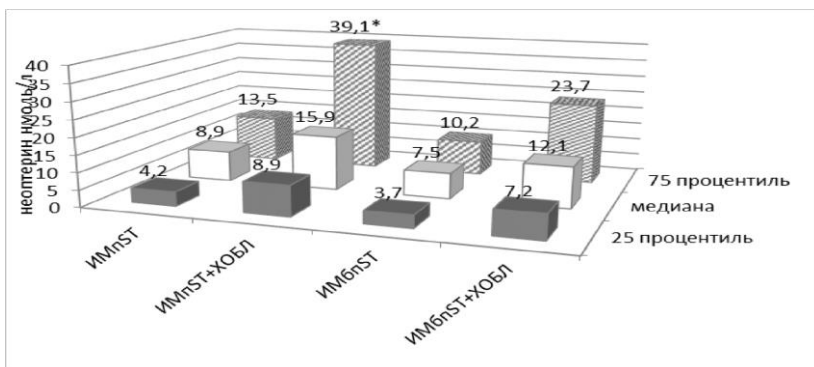


Рисунок 4 – Показатели уровня неоптерина в зависимости от подъема сегмента ST. Примечание: * – статистически значимые различия со всеми группами пациентов, $p < 0,05$.

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

Подобная ситуация наблюдалась в отношении тех же показателей в зависимости от времени госпитализации. Так, установлено нарастание только уровней ИЛ-6 (25,3 [20,1-31,2] пг/мл) и неоптерина (16,6 [8,9-39,1] нмоль/л) при диагностировании ИМ на фоне ХОБЛ в поздние сроки госпитализации по сравнению с ранними (10,1 [5,9-14,4] пг/мл и 9,9 [7,8-14,9] нмоль/л соответственно) ($p < 0,05$).

Из всех изученных показателей при трансмуральном инфаркте миокарда в группе коморбидных пациентов наблюдается достоверное повышение уровней ИЛ-6 (25,6 [17,7-28,4] пг/мл) и неоптерина (24,7 [11,6-38,8] нмоль/л) по сравнению с группой таких же пациентов с нетрансмуральным ИМ (14,6 [6,5-18,3] пг/мл и 12,6 [8,7-15,2] нмоль/л соответственно) ($p < 0,05$).

При анализе уровней интерлейкинов и неоптерина при развитии осложнений ИМ также установлено, что самые значительные их повышения отмечались в уровнях ИЛ-6 (23,2 [12,4-26,5] пг/мл) и неоптерина (30,3 [18,7-38,8] нмоль/л) у коморбидных пациентов.

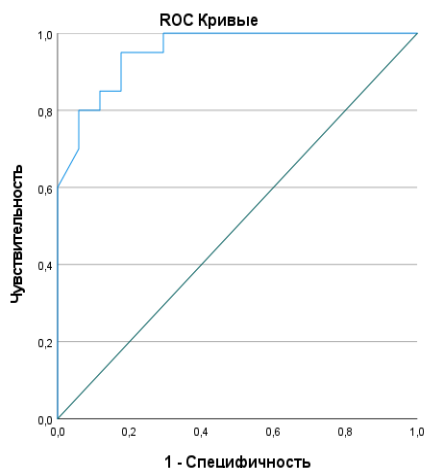
В нашей работе мы предприняли попытку спрогнозировать развитие осложненного течения ИМ у пациентов на фоне ХОБЛ. При анализе частоты встречаемости из всех изученных лабораторно-диагностических показателей прогностически значимыми оказались: содержание циркулирующих аннексин V мононуклеаров на ранней стадии апоптоза и уровень 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:
$$z = -20,897 + 1,307 \times X_{\text{аннекс}} + 1,015 \times X_{\text{неопт}}$$

где: 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.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рис.5).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений ИМ на фоне ХОБЛ от значений прогностической функции.

Для разработанной модели, AUC составил $0,953 \pm 0,31$ (95% ДИ 0,893-0,999), что указывало на хорошее качество разработанной медико-статистической модели и апробировано на клинических примерах.

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 и проводить у лиц с высоким риском комплекс мероприятий по профилактике данных осложнений.

Выводы

1. Установлено у пациентов с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ статистически значимое ($p < 0,01$) повышение уровня HSP70 в сыворотке крови, особенно в первые часы госпитализации, при подъеме сегмента ST, 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 мононуклеоров 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 β , 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2018. – Т. 25, № 2. - С. 121-126.

2. Наумов А.В., Сароянц Л.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Информативность цитокинового профиля в

прогнозировании осложнений у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // **Медицинский алфавит**. – 2019. – № 22 (397). – С. 33-36.

3. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В. Клинико-патогенетическое значение белка теплового шока hsp70 при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // **Актуальные проблемы медицины**. – 2020. – № 43 (1). – С. 38-45.

4. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // **Медицинский вестник Юга России**. – 2020. – № 11 (3). – С. 40-47.

5. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В. Интерлейкиновый профиль и индексы клеточной реактивности при кардиореспираторной коморбидности // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2020. – №3. – С. 21-30.

6. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В. Роль белка теплового шока HSP70 в развитии сердечно-сосудистой патологии // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание**. – 2020. – № 6.

7. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Уровни показателей апоптоза у больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от времени развития ишемии миокарда // **Терапия**. – 2021. – № 6 (48). – С. 56-60.

8. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Индивидуализированный подход к прогнозированию осложненного течения острого инфаркта миокарда у больных с хронической обструктивной болезнью легких // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 25. – С. 7-11.

9. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // **Медицинский вестник Юга России**. – 2021. – № 12 (4). – С. 46-53.

10. Наумов А.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А. Цитокиновый профиль при хронической обструктивной болезни легких, осложненной инфарктом миокарда // Сборник тезисов VI съезда терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 24-25 октября 2019 г. – С. 166-167.

11. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Цитокиновый профиль больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Материалы IV Междунар. научно-практ конфер. Прикаспийских государств (г. Астрахань, 24-26 октября 2019г.) С. 155-157.

12. Наумов А.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования цитокинов при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Сборник тезисов XIV национальный конгресс терапевтов. – 20-22 ноября 2019 г. – Москва. – С. 129.

13. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Связь между нарушениями цитокинового статуса и липидного обмена при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения». – Ростов-на-Дону, 28 марта 2020. – С. 122-123.

14. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А., Сароянц Л.В. Цитокины при кардиально-респираторной коморбидности // Учебно-методическое пособие. – Астрахань, 2021. – 42 с.

15. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В. Маркеры апоптоза при кардиореспираторной коморбидности // Учебно-методическое пособие – Астрахань, 2021. – 34 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ	- интерлейкины
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМбпST	- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМпST	- инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИФА	- иммуноферментный анализ
ОЛЖН	- острая левожелудочковая недостаточность
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
НSP	- белки теплового шока

НАУМОВ АНДРЕЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ

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

3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

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