

Оригинальная статья
УДК:616.1+616.24:616.153.96
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75>

Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности

Т.В. Прокофьева¹, О.А. Башкина¹, О.С. Полунина¹, И.В. Севостьянова¹, Е.Л. Гриценко²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Васильевна Прокофьева, prokofeva-73@inbox.ru

Аннотация. Цель: оценить частоту развития повторного инфаркта миокарда, инсульта и летальности у больных с разными фенотипами инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. **Материалы и методы:** обследованы 325 больных инфарктом миокарда (195 больных инфарктом на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, 130 — без хронической обструктивной болезни лёгких). Исследовались маркеры эндогенной интоксикации: молекулы средней массы, гематологические индексы интоксикации, показатели газового состава крови, апоптоза, перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты, воспаления и функции почек. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты:** При проведении двухэтапного кластерного анализа сформировалось четыре кластера, которые были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Среди больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких у 53,3% больных преобладал гипоксически-воспалительный фенотип. Некротически-воспалительный фенотип отмечался у 8,2% больных, полимаркерно-ретенционный — у 36,9%, фенотип с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации — у 1,5% больных. Повторный инфаркт миокарда, инсульт и летальность составили комбинированную конечную точку. Наибольшая частота достижения комбинированной конечной точки отмечалась при полимаркерно-ретенционном фенотипе у 37 (55,2%) больных. **Заключение:** сосудистые жизнеугрожающие и фатальные события (повторный инфаркт миокарда, инсульт, смертность от кардиальных причин) в процессе 12-месячного наблюдения наиболее характерны для полимаркерно-ретенционного фенотипа. Клиническими особенностями данного фенотипа являлись частое наличие Q-образующего ИМ, трансмуральное повреждение миокарда, наличие осложнений в остром периоде. ХОБЛ у этих пациентов характеризовалась длительным течением, высоким индексом курильщика, преимущественно 3-й степенью бронхообструкции, частыми обострениями. Итоги данного исследования позволяют осуществлять персонализированный подход к оценке годового прогноза у больных с острым инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь лёгких, кардиореспираторная коморбидность, фенотипы, синдром эндогенной интоксикации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Прокофьева Т.В., Башкина О.А., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Гриценко Е.Л. Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):67-75. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75

Clinical and biochemical phenotypes in cardiorespiratory comorbidity

T.V. Prokofyeva¹, O.A. Bashkina¹, O.S. Polunina¹, I.V. Sevostyanova¹, E.L. Gritsenko²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Alexandro-Mariinsky regional clinical hospital, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Tatyana V. Prokofyeva, prokofeva-73@inbox.ru

Abstract. Objective: to estimate the incidence of recurrent myocardial infarction, stroke, and mortality in patients with different phenotypes of myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods:** 325 patients with myocardial infarction were examined: 195 patients with infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease and 130 patients without chronic obstructive pulmonary disease. We studied markers of endogenous intoxication: molecules of average mass, hematological indexes of intoxication, blood gas composition, apoptosis, protein peroxidation, lipid and antioxidant protection, inflammation and renal function. Statistical processing of the data was performed using SPSS 26.0 software package. Results: A two-stage cluster analysis formed four clusters, which were labeled as «polymarker-retentive», «necrotic-inflammatory», «hypoxic-inflammatory», and a cluster with no endogenous intoxication syndrome. Among patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease, the

hypoxic-inflammatory phenotype prevailed — in 53.3% of patients. Necrotic-inflammatory phenotype was noted in 8.2% of patients, hypoxic-inflammatory — in 36.9% of patients, phenotype with the absence of endogenous intoxication syndrome — in 1.5% of patients. Recurrent myocardial infarction, stroke and mortality constituted the combined endpoint. The highest incidence of the combined endpoint was observed in the polymarker-retentive infarct phenotype — in 37 (55.2%) patients. Conclusion: Vascular life-threatening and fatal events (recurrent myocardial infarction, stroke, death from cardiac causes) during 12-month follow-up are most typical for the polymarker-retentive phenotype. The clinical features of this phenotype were the frequent presence of Q-shaped MI, transmural myocardial damage, and the presence of complications in the acute period. COPD in these patients was characterized by a long course, high smoker's index, mostly 3rd degree bronchoobstruction, and frequent exacerbations. The results of this study allow for a personalized approach to the assessment of the annual prognosis in patients with acute myocardial infarction against COPD.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cardiorespiratory comorbidity, phenotypes, endogenous intoxication syndrome.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Prokofyeva T.V., Bashkina O.A., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Gritsenko E.L. Clinical and biochemical phenotypes in cardiorespiratory comorbidity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):67-75. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75

Введение

Коморбидность является актуальной проблемой современного здравоохранения, так как больной с наличием нескольких заболеваний на амбулаторном приёме или в стационаре является скорее правилом, чем исключением [1]. В связи с этим актуализируются вопросы диагностики, ведения коморбидных больных и прогнозирования исходов имеющихся у них заболеваний [2].

Одной из наиболее распространённых является кардиореспираторная коморбидность, в ряду которой особое место занимает инфаркт миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [3, 4]. В условиях данной коморбидности повышается вероятность атипичного течения инфаркта, связанной с этим поздней диагностики, ухудшается прогноз как в остром периоде, так и на постстационарном этапе [5–7]. Это обуславливает важность выделения среди коморбидных больных ИМ лиц с высоким риском жизнеугрожающих сосудистых осложнений (повторного ИМ, инсульта) и летального исхода, а также своевременной коррекции модифицируемых предикторов неблагоприятных событий.

На сегодняшний день в работах многих авторов показано, что для патологических состояний характерен синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). В основе его лежит избыточное накопление эндотоксинов вследствие их гиперпродукции или нарушенного выведения. СЭИ увеличивает тяжесть патологического процесса и ухудшает прогноз заболевания [8, 9]. Оценка эндотоксикоза может лечь в основу прогнозирования течения и исхода ИМ у больных с ХОБЛ.

Существует множество лабораторных маркеров СЭИ, что несколько затрудняет его изучение. Одним из решений данной проблемы может стать фенотипирование больных [10, 11]. Выделение клинико-биохимических фенотипов и анализ исходов ИМ на фоне ХОБЛ может помочь в прогнозировании исходов инфаркта.

Цель исследования — оценить частоту развития повторного инфаркта миокарда, инсульта и летальности у больных с разными фенотипами инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких.

Материалы и методы

Обследованы 325 больных ИМ, получавших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО АМОКБ

г. Астрахани (2016–2019 гг.). Из них основную группу составили 195 больных ИМ на фоне ХОБЛ. 130 больных ИМ не имели ХОБЛ и составили группу сравнения. Диагноз ИМ выставлялся на основании клинических рекомендаций «Четвёртое универсальное определение инфаркта миокарда» от 2018 г. [12]. Всем пациентам выполнялась коронароангиография. Лечение больных ИМ осуществлялось в соответствии с Клиническими рекомендациями [13, 14]. Медиана возраста составила 56,0 [52,0; 60,0] лет. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ было 189 мужчин и 6 женщин. Q-ИМ имел место у 146 (74,9%) пациентов, не-Q-ИМ — у 49 (25,1%). У 84 человек (43,1%) течение ИМ было осложнённым (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости).

Диагноз ХОБЛ устанавливался по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», пересмотр 2020 г. [15]. Выраженность бронхообструкции у больных ИМ на фоне ХОБЛ была распределена следующим образом: II степень — 68 (34,9%), III — 88 (45,1%), IV — 39 (20,0%) человек. Стаж курения составил 35 [30; 40] лет, индекс курения — 18,85 [16,0; 22,7] пачка/лет.

Медиана возраста больных ИМ без ХОБЛ составила 56,0 [50,0; 62,0] лет. В этой группе было 89 мужчин и 41 женщина. Q-ИМ развился у 101 (77,7%) пациентов, не-Q-ИМ — у 29 (22,3%). Осложнения острого периода ИМ развились у 32 (24,6%) больных.

Данное исследование является когортным проспективным. Проведение его было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Критерии включения — наличие документированного ИМ I типа, развившегося в течение 2 часов от момента ангинозного приступа, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения — возраст старше 65 лет, наличие соматической патологии, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печёночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания).

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические исследования. Помимо этого, проводились специальные методы обследования, направленные на определение маркеров СЭИ. Уровень молекул средней массы

(MCM) оценивался посредством прямой спектрометрии (на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS, производство «Varian», Австралия), маркеры оксидативного стресса определялись при помощи иммуно-флюоресцентного анализа (на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон»), содержание клеток в апоптозе определялось методом проточной цитофлуориметрии (на проточном цитофлуориметре «Navious» «Beckman Coulter», США).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова. Поскольку во всех случаях имело место непараметрическое распределение данных, значения оценивались в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для выявления статистической значимости в трёх и более исследуемых группах использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони с последующими попарными апостериорными сравнениями групп между собой. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался χ^2 Пирсона. Кластеризация больных осуществлялась посредством двухэтапного кластерного анализа. Для отнесения больного к тому или иному кластеру был осуществлён дискриминантный анализ с шаговым отбором предикторов.

Результаты

На первом этапе исследования нами были определены маркеры синдрома эндогенной интоксикации с последующей кластеризацией полученного массива данных. В качестве маркеров СЭИ выступили молекулы средней массы (MCM) в плазме, эритроцитах и моче, гематологические индексы интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов крови, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), сатурация, удельный вес циркулирующих мононуклеаров крови на стадии раннего апоптоза, маркеры перекисного окисления липидов и белков (малоновый диальдегид, продукты перекисного окисления белков) и антиоксидантной защиты (общая супероксиддисмутаза), воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и лактоферрин), маркеры функции почек (мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, наличие протеинурии). Исходом двухэтапного кластерного анализа полученных лабораторных данных стало формирование четырех кластеров. Они были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием СЭИ. Полимаркерно-ретенционный тип СЭИ характеризовался наиболее высокими уровнями маркеров эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, перекисного окисления липидов и белков и низкими уровнями антиоксидантной защиты, наиболее высокими значениями креатинина и низкими значениями скорости клубочковой фильтрации. Полученные результаты свидетельствовали о выраженности СЭИ с нарушением элиминации эндотоксинов. Доля данного кластера составила 16,8%. При некротически-воспалительном и гипоксически-воспалительном типах СЭИ отмечалось

умеренное повышение показателей, характеризующих эндотоксикоз. Принципиальным различием между этими классами было соотношение маркеров перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантной защиты. Для некротически-воспалительного типа СЭИ было характерно повышение маркеров перекисного окисления липидов и белков при низком значении маркеров антиоксидантной защиты. Это характерно для острых стрессовых ситуаций, когда ещё не запущен каскад адаптационных процессов. При гипоксически-воспалительном фенотипе уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков были ниже, а антиоксидантной защиты — более высокими, чем при некротически-воспалительном типе СЭИ. Такая ситуация характерна для хронических воспалительных процессов, когда в ответ на активацию процессов перекисного окисления включаются механизмы антиоксидантной защиты. Удельный вес некротически-воспалительного и гипоксически-воспалительного кластеров составил 11% и 40,7% соответственно. В четвертом кластере значения всех показателей не выходили за рамки референсных и были идентичными значениям в группе контроля, что позволило обозначить его как тип с отсутствием СЭИ. Удельный вес данного кластера составил 31,5%.

Далее с целью формирования фенотипов больных ИМ мы сопоставили полученные ранее кластеры в группе больных ИМ с ХОБЛ и без ХОБЛ по клинико-анамнестическим параметрам и данным инструментальных исследований. Результаты сопоставления представлены в таблице.

Полимаркерно-ретенционный фенотип представлен преимущественно лицами мужского пола и среднего возраста. ИМ у них характеризовался в 83,3% случаев подъёмом сегмента ST, в 91,7% — наличием зубца Q на ЭКГ. Для лиц с данным фенотипом характерно множественное поражение коронарных артерий (90,3%) и наличие осложнений в остром периоде (100%). Наиболее часто встречается трансмуральное поражение передней стенки левого желудочка. Хотя доминирующим является ангинозный вариант ИМ, стоит отметить, что при данном фенотипе встречаются все клинические варианты заболевания. У 91,7% лиц с данным фенотипом отмечалась тахикардия, у 44,4% — нарушения ритма и проводимости.

Пациенты с данным фенотипом имели наиболее длительный стаж ХОБЛ, наибольшее количество выкуриваемых за сутки сигарет и индекс «пачка/лет». Превалировала 3-я степень бронхообструкции, группа D и смешанный фенотип ХОБЛ. У большинства лиц (76,4%) ХОБЛ протекала с частыми обострениями.

Лабораторно выраженность эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, оксидативного стресса и гипоксии при данном фенотипе максимальна. Имелись лабораторные признаки нарушения работы почек, что свидетельствовало не только о гиперпродукции эндотоксинов, но и о нарушении их элиминации.

Некротически-воспалительный фенотип представлен лицами мужского пола (100%), среднего возраста. Элевация сегмента ST при поступлении и наличие осложнений в остром периоде ИМ имелись в половине случаев (по 50%). ИМ с зубцом Q и многососудистое поражение наблюдались несколько чаще (по 62,5% случаев). Доминировало трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ (81,3%). Наиболее часто встречался ангинозный

Таблица / Table 1

Сравнение кластеров в группе больных ИМ+ХОБЛ (n=195)
Cluster comparison in the group of patients with MI + COPD (n=195)

Показатель Indicator	Первый кластер The first cluster (n=72)	Второй кластер The second cluster (n=16)	Третий кластер The third cluster (n=104)	Четвертый кластер The fourth cluster (n=3)	p
Возраст, полных лет Age, full years	52 [48-59]	52 [47-54]	50 [47-54]	54 [51,5-57,5]	p=0,303
Мужской пол, n (%) Male gender, n (%)	71 (98,6)	16 (100)	99 (95,2)	3 (100)	p=0,575
Наличие зубца Q Presence of Q tooth	66 (91,7)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 p ¹⁻⁴ =0,003
Элевация ST, n (%) ST elevation, n (%)	60 (83,3)	8 (50)	59 (56,7)	1 (33,3)	p<0,001 p ₂₋₃ =0,012 p ₂₋₄ =0,001
Множественное поражение коронарных артерий, n (%) Multiple coronary artery lesions, n (%)	65 (90,3)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 p ₁₋₂ =0,006
Наличие осложнений Presence of complications	72 (100)	8 (50)	53 (51)	0 (0)	p<0,001
Локализация ИМ, n (%) Localization MI, n (%)					
i.21.0 Острый трансмуральный пе- редней стенки Acute transmural anterior wall	30 (41,7)	13 (81,3)	44 (42,3)	1 (25,0)	
i.21.1 Острый трансм. нижней стенки Acute transmural lower wall	18 (25,0)	0	21 (20,2)	1 (25,0)	
i.21.2 Острый трансм. других уточ- ненных локализаций Acute transmural of other specified localizations	5 (6,9)	0	13 (12,5)	0	
i.21.4 Острый субэндокардиальный Acute subendocardial	19 (26,4)	3 (18,7)	26 (25,0)	4 (50,0)	
Клинический вариант ИМ, n (%) Clinical variant of MI, n (%)					
Типичный Typical	55 (76,4)	14 (87,6)	90 (86,5)	3 (100)	
Абдоминальный Abdominal	1 (1,4)	0	0	0	
Церебральный Cerebral	5 (7,0)	1 (6,2)	0	0	p=0,16
Аритмический Arrhythmic	5 (7,0)	1 (6,2)	4 (3,8)	0	
Астматический Asthmatic	6 (8,2)	0	10 (9,6)	0	
СН по Killip, n (%)					
I	43 (59,7)	8 (50,0)	74 (71,2)	3 (100)	
II	23 (31,9)	6 (37,4)	22 (21,2)	0	
III	2 (2,8)	1 (6,3)	3 (2,9)	0	p=0,515
IV	4 (5,6)	1 (6,3)	5 (4,7)	0	
Наличие тахикардии, n (%) Presence of tachycardia, n (%)	66 (91,7)	7 (43,8)	57 (54,8)	0	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Наличие нарушений ритма и проводи- мости, n (%) Presence of rhythm and conduction abnormalities, n (%)	32 (44,4)	5 (31,3)	27 (26,0)	0	p=0,032 p ₁₋₃ =0,021

Таблица / Table 1 (окончание)

Показатель <i>Indicator</i>	Первый кластер <i>The first cluster</i> (n=72)	Второй кластер <i>The second cluster</i> (n=16)	Третий кластер <i>The third cluster</i> (n=104)	Четвертый кластер <i>The fourth cluster</i> (n=3)	P
ФВ по данным Эхо-КС, % <i>EF according to Echo-CS, %</i>	49 [41,5-53,5]	52 [48-56] p1=0,029	49 [45-53] p1=0,906 p2=0,225	55 [53-57] p1=0,19 p2=1,0 p3=0,445	p=0,009
Длительность ХОБЛ, лет <i>Duration of COPD, years</i>	7 [5-10]	4 [3-5] p1=0,005	5 [4-7] p1=0,001 p2=1,0	5 [4,5-6] p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет в сут- ки, n <i>Number of cigarettes smoked per day, n</i>	13 [10-15]	10 [10-10] p1=0,004	10 [10-10] p1<0,001 p2=1,0	10 [10-10] p1=0,326 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Стаж курения, лет <i>Smoking history, years</i>	35 [30-40]	35 [33-37]	35 [30-40]	35 [31,5-39]	p=0,631
Индекс пачка/лет <i>Index pack/year</i>	22,3 [17,5-30,0]	17,5 [16,8-18,5] p1=0,013	17,8 [15,5-21,6] p1<0,001 p2=1,0	17,5 [15,8-19,5] p1=0,685 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Степень бронхообструкции, % <i>Degree of bronchoobstruction, %</i>	3 [2-4]	3 [2-3]	3 [2-3]	3 [3-3]	p=0,058
ОФВ1, % <i>VFE1, %</i>	44,0 [26,5-54,5]	47,5 [43,5-54,0]	45,0 [39,0-55,0]	45,0 [41,0-46,0]	p=0,09
Результаты КАТ-теста <i>CAT test results</i>	18,5 [14-33]	16 [13,5-19] p1=0,266	18 [13-19] p1=0,036 p2=1,0	22 [20-22,5] p1=1,0 p2=0,833 p3=1,0	p=0,017
Результаты mMRS-теста <i>Results of the mMRS test</i>	2 [2-4]	2 [1-2] p1=0,01	2 [1-2] p1<0,001 p2=1,0	2 [1,5-2] p1=0,544 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Высокая частота обострений, n (%) <i>High frequency of exacerbations, n (%)</i>	55 (76,4)	13 (81,3)	82 (78,8)	0 (0)	p=0,966
Группа ХОБЛ, n (%) <i>COPD Group, n (%)</i>					
А	17 (23,6)	3 (18,8)	22 (21,2)	0 (0)	p<0,001
В	8 (11,1)	7 (43,8)	32 (30,8)	2 (66,7)	
С	16 (22,2)	6 (37,5)	42 (40,4)	1 (33,3)	
Д	31 (40,8)	0 (0)	8 (7,7)	0 (0)	
Фенотип ХОБЛ, n (%) <i>COPD phenotype, n (%)</i>					
Эмфизематозный <i>Emphysematous</i>	17 (23,6)	4 (25,0)	28 (26,9)	0 (0)	p=0,736
Бронхитический <i>Bronchitic</i>	20 (27,8)	3 (18,8)	35 (33,7)	1 (33,3)	
Смешанный <i>Mixed</i>	35 (48,6)	9 (56,3)	41 (39,4)	2 (66,7)	

Примечание: p — уровень статистической значимости при сравнении 4 групп (Kruskal-Wallis test), p1 — уровень статистической значимости с кластером 1, p2 — уровень статистической значимости различий с кластером 2, p3 — уровень статистической значимости различий с кластером 3. Различия статистически значимы при p<0,05.

Note: p is the level of statistical significance when comparing 4 groups (Kruskal-Wallis test), p1 is the level of statistical significance with cluster 1, p2 is the level of statistical significance of differences with cluster 2, p3 is the level of statistical significance of differences with cluster 3. Differences are statistically significant at p<0.05.

клинический вариант заболевания (у 87,6%). Тахикардия и нарушения сердечного ритма встречались менее чем у половины больных (43,8 и 31,3% соответственно).

Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был относительно непродолжительным — от 4 до 7 лет с медианой в 5 лет, индекс пачка/лет был умеренным и составил 17,8 [16,8-18,5], наблюдалась 2–3 степень бронхообструкции. Преобладали пациенты групп В и С со смешанным фенотипом ХОБЛ.

Лабораторно у лиц с некротически-воспалительным фенотипом наблюдался умеренно выраженный эндотоксикоз, апоптоз, воспаление, дисбаланс про- и антиоксидантов с повышением прооксидантов при низком значении антиоксидантов, что характеризует остроту процесса.

Гипоксически-воспалительный фенотип характеризовался средним возрастом больных преимущественно мужского пола (95,2%). Такие признаки, как элевация сегмента ST при поступлении, наличие зубца Q на ЭКГ, осложнённое течение ИМ и многосудистое поражение не были значимыми, так как наблюдались в половине случаев или несколько чаще. По этим признакам данный фенотип был аналогичен некротически-воспалительному фенотипу. Следует отметить, что наряду с превалированием клинической симптоматики в виде ангинозного приступа (86,5%) при данном фенотипе чаще, чем при других, встречался астматический клинический вариант ИМ (9,6%).

Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был наименее продолжительным, индекс пачка/лет — умеренным, составив 17,5 [15,5-21,6], также наблюдалась 2–3-я степень бронхообструкции. Превалировали пациенты групп В и С, с бронхитическим и смешанным фенотипом ХОБЛ.

Лабораторно при данном фенотипе отмечались умеренный эндотоксикоз по уровням МСМ, невыраженный апоптоз и дисбаланс про- и антиоксидантов с относительно небольшим повышением маркеров перекисного окисления липидов и белков и умеренным снижением маркеров антиоксидантной защиты, что характеризует хронический воспалительный процесс с активацией механизмов антиоксидантной защиты.

Для **фенотипа с отсутствием СЭИ** характерен средний возраст и преобладание лиц мужского пола. В 2/3 случаев наблюдался ИМ без зубца Q и без элевации сегмента ST, а поражение КА было однососудистым.

Осложнения острого периода ИМ отсутствовали. Локализация поражения была различной, клиническая симптоматика — типичной, тахикардия и нарушения сердечного ритма отсутствовали.

Со стороны ХОБЛ отмечалась небольшая продолжительность заболевания — 5 [4, 5–6] лет, умеренный стаж курения и индекс «пачка/лет». Преобладала 3-я степень бронхообструкции. Значения ОФВ, результаты КАТ-теста и mMRS-теста свидетельствовали об удовлетворительном самочувствии и качестве жизни. Обращало на себя внимание течение заболевания: у всех больных ХОБЛ протекала с редкими обострениями. Преобладали пациенты группы В, а также смешанный фенотип ХОБЛ (66,7%).

Лабораторно не наблюдалось признаков эндотоксикоза, воспаления, было сбалансированным соотношение маркеров перекисного окисления липидов и белков и маркеров антиоксидантной защиты, отсутствовали признаки гипоксии и нарушения работы почек.

На следующем этапе исследования мы проанализировали частоту исходов ИМ в процессе 12-месячного наблюдения за больными. За годовой период наблюдения было цензурировано 30 человек (19 — в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ, 11 — в группе больных ИМ без ХОБЛ). Таким образом, удалось оценить исходы ИМ у 176 больных ИМ на фоне ХОБЛ и у 119 больных ИМ без ХОБЛ. Как следует из таблицы 2, у больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечалось 36 летальных исходов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (20,5%). Это было статистически значимо ($p=0,038$) больше, чем среди больных ИМ без ХОБЛ, где наблюдалось 13 летальных исходов (10,9%). Риск наступления летального исхода у больных ИМ на фоне ХОБЛ был в 2,1 раза выше, чем у больных ИМ в отсутствие ХОБЛ (95% ДИ 1,06–4,14). Что касается частоты развития повторного ИМ, инсульта и летальности от некардиальных причин, то различия в сравниваемых подгруппах не имели статистической достоверности ($p=0,051$, $p=0,325$ и $p=0,418$ соответственно), хотя и встречались чаще среди коморбидных больных.

Этиопатогенетическая связь таких исходов, как повторный ИМ, инсульт и сосудистая летальность, позволили объединить их в комбинированную конечную точку (ККТ).

Частота развития ККТ при разных фенотипах представлена на рисунке.

Таблица / Table 2

Исходы 12-месячного наблюдения за больными ИМ и ИМ+ХОБЛ
Outcomes of 12-month follow-up of patients with MI and MI+COPD

Исходы Outcomes	ИМ MI, n=119	ИМ+ХОБЛ MI+COPD, n=176	p	ОШ; 95% ДИ OR; 95% CI
Летальность от кардиальных причин Lethality from cardiac causes, n (%)	13 (10,9)	36 (20,5)	$p=0,038$	2,1; 1,06-4,15 Крамер 0,126
Повторный ИМ с нелетальным исходом Recurrent MI with nonfatal outcome, n (%)	7 (5,9)	23 (13,1)	$p=0,051$	
Инсульт Stroke, n (%)	2 (1,7%)	8 (4,5%)	$p=0,325$	
Летальность от некардиальных причин Lethality from noncardiac causes, n (%)	4 (3,4%)	11 (6,3%)	$p=0,418$	

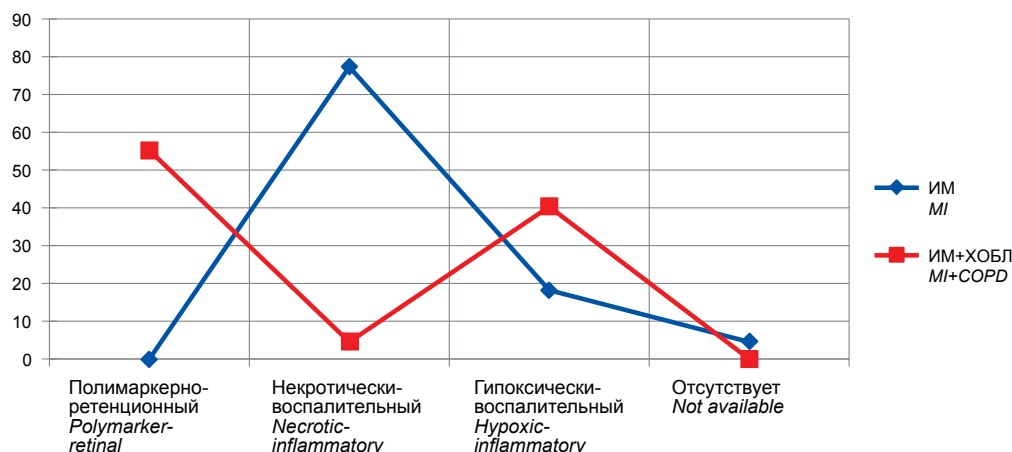


Рисунок. Частота развития комбинированной конечной точки (повторный ИМ, инсульт, сосудистая смертность) у больных ИМ на фоне ХОБЛ в процессе 12-месячного наблюдения (n=176)

Figure. Frequency of Combined Endpoint (Recurrent MI, Stroke, Vascular Mortality) in COPD patients at 12-month follow-up (n=176)

Как следует из рисунка, в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ доминирующим по частоте развития ККТ оказался полимаркерно-ретенционный фенотип: здесь она развивалась у 37 (55,2%) человек. При некротически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у 3 (4,5%) человек, при гипоксически-воспалительном — у 27 (40,3%), при фенотипе с отсутствием СЭИ ККТ не развивалась.

Обсуждение

Результаты нашего исследования позволяют говорить о влиянии коморбидной патологии на течение постинфарктного периода у больных ИМ. По итогам 12-месячного наблюдения у больных ИМ на фоне ХОБЛ частота развития таких жизнеугрожающих состояний, как повторный ИМ и инсульт, а также наступление летального исхода была статистически значимо выше, чем при ИМ без ХОБЛ. Полученные данные согласуются с результатами исследования Шишкиной Е.А. (2020), в котором высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4) являлась значимым предиктором годовой летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста. Другими предикторами стали ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, частота сердечных сокращения свыше 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, постинфарктный кардиосклероз, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $\geq 4,52$, митральная регургитация, уровень гемоглобина < 130 г/л [16].

Барабаш О.Л. с соавт. (2017) также предприняла попытку определить основные рискообразующие факторы, задействованные в развитии повторного ИМ. Таковыми стали старший возраст, гиподинамия, мультифокальный атеросклероз, низкий уровень образования и социальной обеспеченности [17].

По данным Митковской Н.П. с соавт. (2015), вероятность развития неблагоприятного исхода (повторного ИМ либо смерти) в течение года после перенесённого крупноочагового ИМ существенно возрастает при наличии артериальной гипертензии, повышенной концентрации триглицеридов в сыворотке крови, многососудистого поражения коронарных артерий, больших значений конечно-систолического размера левого желудочка, депрессивных проявлений [18].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет и низкая комплаентность стали значимыми факторами риска развития повторного ИМ в исследовании Новиковой Р.А. с соавт. (2017) [19].

Несмотря на то, что преобладающим в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ являлся гипоксически-воспалительный фенотип, наиболее часто жизнеугрожающие сосудистые события (повторный ИМ, инсульт), а также летальные исходы отмечались при полимаркерно-ретенционном фенотипе. Это представляется логичным, поскольку именно при полимаркерно-ретенционном фенотипе отмечаются наиболее высокие уровни биохимических маркеров эндотоксикоза, нарушение функции почек, множественное поражение коронарных артерий, подъём сегмента ST и наличие зубца Q на ЭКГ, трансмуральное поражение миокарда, клинически — наличие осложнений в остром периоде. На роль дисфункции почек в качестве предиктора развития повторного ИМ указывает и Горбунова Н. [20]. Другими значимыми предикторами в работе автора стали сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз [20].

Со стороны ХОБЛ для больных с полимаркерно-ретенционным фенотипом в нашем исследовании было характерно длительное течение заболевания, максимальный среди всех фенотипов индекс курильщика, преимущественно 3-я степень бронхообструкции, частые обострения.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что выделение клинко-биохимических фенотипов является наиболее обоснованным в плане прогнозирования развития поздних жизнеугрожающих сосудистых осложнений инфаркта (повторный ИМ, инсульт) и летальных исходов у больных с ХОБЛ в процессе 12-месячного наблюдения. Наиболее частое развитие повторного инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода вследствие кардиальных причин характерно для полимаркерно-ретенционного фенотипа. Итоги данного исследования позволяют осуществлять персонализированный подход к оценке годового прогноза при инфаркте миокарда, развивающемся у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
2. Драпкина О.М., Шутков А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65-69. Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>
3. Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г. Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2021;31(4):439-445. Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G. Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):439-445. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445>
4. Канорский С.Г., Мамедов М.Н.О. Реваскуляризация коронарных и периферических артерий при сахарном диабете: взгляд кардиолога. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(21):4-13. Kanorsky S.G., Mamedov M.N.O. Revascularization of coronary and peripheral arteries in diabetes mellitus: a cardiologist's view. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(21):4-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-31-4-13>
5. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):79-87. Kuzmichev B.Yu., Voronina L.P., Tarasochkina D.S., Polunina O.S., Prokofieva T.V., et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for a complicated course of myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):79-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>
6. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королёва М.Е., Самолюк М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):43-47. Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(1):43-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
8. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6:200. Pashina E.V., Zolotavina M.L. A complex of biochemical indices in the assessment of the formation of stages of endogenous intoxication in a cell. *Modern problems of science and education*. 2019;6:200. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42406067
9. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир*. 2014;11(15):38-41. Zolotavina M.L., Pashina E.V. Modern methodological problems of assessing endogenous intoxication. *Science and World*. 2014;11(15):38-41. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22544170
10. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23-31. Alekseeva Y.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23-31. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500>
11. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Гафаров В.В., и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):109-114. Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbakova L.V., Gafarov V.V., et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):109-114. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652. PMID: 30571511. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
13. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2016. *Acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram*. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Emergency Cardiology Specialists. 2016. (In Russ.)
14. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2015. *Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram*. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Emergency Cardiology Specialists. 2015. (In Russ.)
15. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020.
16. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Доктор.Ру*.

- 2020;19(5):24–29.
Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Prediction of posthospital mortality in young and middle-aged myocardial infarction patients. *Doktor.Ru*. 2020;19(5):24–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29>
17. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10–50.
Barbarash O.L., Sedykh D.Y., Gorbunova E.V. The main factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Heart: a journal for practicing physicians*. 2017;16(1):10–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/rhj.2017.1.2280>
18. Митьковская Н.П., Пинчук А.Ф., Павлович Т.П., Статкевич Т.В., Балыш Е.М. Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология в Беларуси*. 2015;5(42):44–50.
Mitkovskaya N.P., Pinchuk A.F., Pavlovich T.P., Statkevich T.V., Balysh E.M. Prediction of adverse outcomes in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Cardiology in Belarus*. 2015;5(42):44–50. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 25134637
19. Новикова Р.А., Алексейчик С.Е., Гончарик Т.А., Алексейчик Д.С., Санкович Е.В. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактики. *Экстренная медицина*. 2017;6(2):229–234.
Novikova R.A., Alekseichik S.E., Goncharik T.A., Alekseichik D.S., Sankovich E.V. Recurrent myocardial infarction, causes of its development, diagnostic difficulties and prevention. *Emergency Medicine*. 2017;6(2):229–234. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 29120607
20. Горбунова Н., Седых Д., Брюханова И., Крестова О., Ведерникова А. Повторный инфаркт миокарда: факторы риска и профилактика. *Врач*. 2017;9:84–86.
Gorbunova N., Sedikh D., Brukhanova I., Krestova O., Vedernikova A. Recurrent myocardial infarction: risk factors and prevention. *Physician*. 2017;9:84–86. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 30040056

Информация об авторах

Татьяна Васильевна Прокофьева, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Ольга Александровна Башкина, д.м.н., проф., ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Ольга Сергеевна Полунина, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Ирина Викторовна Севостьянова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

Елена Леонидовна Гриценко, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение кардиологии №2, Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5185-2391>

Вклад авторов

Т.В. Прокофьева — написание текста рукописи;
О.А. Башкина — проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации;

О.С. Полунина — разработка дизайна исследования;
И.В. Севостьянова — обработка, статистический анализ и интерпретация данных;

Е.Л. Гриценко — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana V. Prokofyeva, M.D., associate professor, Department of Internal Medicine, Department of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

Olga Alexandrovna Bashkina, M.D., Ph.D., Head of Department of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Olga Sergeyevna Polunina, M.D., Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Pediatrics Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Irina V. Sevostyanova, M.D., Associate professor, Department of Internal Medicine, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

Elena Leonidovna Gritsenko, anesthesiologist-resuscitator, Department of Cardiology №2, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5185-2391>

Authors' contribution

T.V. Prokofyeva — writing the text of the manuscript;
O.A. Bashkina — critical content check, text editing, approval of the manuscript for publication;

O.S. Polunina — development of research design;
I.V. Sevostyanova — data processing, statistical analysis and interpretation;

E.L. Gritsenko — examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.11.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2023