

На правах рукописи

СУЛТАНОВА Оксана Эседуллаевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2023

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

Научный руководитель:

ЧЕРНЫШЕВА Елена Николаевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

ТЕРЕЩЕНКО Сергей Николаевич, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, главный научный сотрудник

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

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» октября 2023 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 Астраханский ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин, приводящих к смертности и инвалидизации у населения трудоспособного возраста, как в Российской Федерации, так и за рубежом [Рознуак А., 2020; Эрлих А.Д. и соавт., 2022]. В России каждый год регистрируют около 15 млн. вновь выявленных случаев сердечно-сосудистой патологии [Перепеч Н.Б. и соавт., 2016; Концевая А.В. и соавт., 2018; Эрлих А.Д. и соавт., 2022]. При анализе литературы установлено, что возросла летальность у пациентов именно молодого возраста: 35-45 лет [Округин С.А. и соавт., 2018; Пономаренко И.В. и соавт., 2018].

Особое внимание хочется уделить острому коронарному синдрому (ОКС). В настоящее время он возникает раньше на 13 лет, чем у предыдущего поколения [Андреенко Е.Ю. и соавт., 2018; Беккер К.Н. и соавт., 2019].

Обширную доказательную базу имеет факт взаимосвязи широкой распространённости ССЗ с врожденной патологией, к которой относят синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) [Ягода А.В. и соавт., 2017]. Было доказано, что у пациентов ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает более тяжело при наличии синдрома СНДСТ [Мадиева М.Р. и соавт., 2017; Терещенко Ю.В. и соавт., 2019].

Основные факторы риска ИБС не всегда отражают все варианты осложнений ССЗ, по этой причине поиск новых факторов остается актуальным [Полонская Я.В. и соавт., 2016; Терещенко Ю.В. и соавт., 2019; Кузьмичев Б.Ю. и соавт., 2020]. Относительно этого момента, большое внимание уделяется гомоцистеину (Hcy), который обладает выраженным цитотоксическим действием, вызывает прогрессирование атеросклероза, структурные нарушения миокарда и т.д. [Звягина В.И., 2017; Marković В.М., 2018; Бутенко А.В. и соавт., 2019].

У пациентов с СНДСТ имеет место гипомагниемия. При развитии ОКС, необходимость в магнии (Mg) увеличивается за счет активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, активации симпатической нервной системы [Ло-

гинова Е.Н. и соавт., 2018; Кочнева Е.В. и соавт., 2018; Барыш-никова Г.А. и соавт., 2019].

Очень часто ИБС и другие заболевания сердечно-сосудистой системы сочетаются с расстройствами психического здоровья. Пристальное внимание уделяется тревоге и, особенно, депрессии. Частота встречаемости депрессий у пациентов с ИБС варьирует от 18% до 65% [Чапала Т.В. и соавт., 2021].

Таким образом, наличие СНДСТ является фоном для появления различных заболеваний, изменяя характер течения, приводя к хронизации процесса. Учитывая широкую распространённость ОКС и СНДСТ в популяции, очень часто встречается их сочетание, количество таких пациентов велико, что является актуальной проблемой практического здравоохранения [Мадиева М.Р. и соавт., 2017; Бен Салха М. и соавт., 2018].

Цель исследования

Оптимизация прогнозирования осложненного течения острого коронарного синдрома на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани для разработки персонифицированных подходов ведения данных пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с острым коронарным синдромом и определить основные клинические и психологические особенности течения острого коронарного синдрома у данных пациентов.

2. Определить уровень гомоцистеина и установить его клиническую значимость у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Определить уровень магния и установить его клиническую значимость у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

4. Установить частоту встречаемости и спрогнозировать риск развития острой постинфарктной аневризмы у пациентов с

острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Разработать алгоритм прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отек легких) у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные данные о сердечно-сосудистой патологии, как основной причине инвалидизации и летальности среди населения трудоспособного возраста [Концевая А.В. и соавт., 2018; Округин С.А. и соавт., 2018]. Так же имеет место факт взаимосвязи широкой распространённости ССЗ с врожденной патологией, к которой относят синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Carpewell S., 2010]. Актуальным остается вопрос диагностики и прогнозирования развития осложнений у данной категории пациентов. Отсутствие этой информации и актуальность разработки способов прогнозирования развития жизнеугрожающих состояний (кардиогенный шок, отек легких), ранней постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с ОКС и недифференцированной дисплазией соединительной ткани определили выбор темы исследования.

Научная новизна исследования

Проведена оценка распространённости дисплазии соединительной ткани у пациентов с острым коронарным синдромом и установлена зависимость тяжести течения данной патологии в зависимости от степени структурных нарушений соединительной ткани.

Установлена значимость уровня гомоцистеина и магния в развитии депрессии у пациентов с острым коронарным синдромом при дисплазии соединительной ткани.

Разработаны и внедрены алгоритмы прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений (отек легких, кардиогенный шок) и острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования показали, что сочетание недифференцированной дисплазии соединительной ткани с патологией сердечно-сосудистой системы встречается часто в медицинской практике. Также, в ходе исследования было доказано, что в зависимости от степени тяжести дисплазии нарастает выраженность клинических синдромов и частота осложнений ОКС.

Изучены патогенетические механизмы влияния синдрома дисплазии соединительной ткани на течение острого коронарного синдрома путём изучения содержания гомоцистеина, магния и состояния психологического статуса у данных пациентов.

Созданы и внедрены алгоритмы прогнозирования развития отека легких, кардиогенного шока и острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с ОКС на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотки крови у пациентов на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани является предиктором развития тяжелого клинического течения острого коронарного синдрома.

2. Острый коронарный синдром на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с гипергомоцистеинемией, гипомагниемией, повышенным уровнем оксипролина, ассоциирован с прогнозированием развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отек легких) и острой постинфарктной аневризмы сердца.

3. Вторая и третья степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани и гипомагниемия являются факторами риска развития депрессии у пациентов с ОКС.

Методология и методы исследования

На основании тщательного отбора пациентов в соответствии с критериями включения/исключения был отобран 241 пациент с ОКС, из них у 113 имел место СНДСТ. Данное диссертационное исследование базируется на принципе последовательного научного познания, в основе которого лежит системный подход и использование методов доказательной медицины.

Степень достоверности и апробация работы

Представленные в диссертации положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и логически вытекают из результатов работы; получены при использовании клинического и инструментально-лабораторного методов обследования пациентов с применением современных методов статистической обработки.

Результаты исследования были внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГКБ № 3 имени С.М. Кирова. Ряд теоретических положений и выводов используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и кардиологии ФПО ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России. Материалы и основные положения диссертации докладывались на: V, VIII Международных научно-практических конференциях Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020; 2023); Научно-практической онлайн конференции с международным участием «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии» (Ашхабад, 2021); Научно-практической конференции «Современные тенденции профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии» (Луганск, 2021) и обсуждены на межкафедральной конференции в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов

При непосредственном участии автора были получены все данные, представленные в диссертационной работе. Тема исследования, цель, задачи, дизайн и методология определены автором и научным руководителем. Диссертант лично проводил анализ литературных источников и патентно-информационный поиск, сбор клинического материала, рандомизацию групп исследования, оценку результатов клинических, лабораторно-инструментальных и специальных методов исследования, формирование базы данных, статистическую обработку материала проводились и написание глав диссертационной работы. Выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом». Номер государственной регистрации 121040600170-0, ЕГИСУ НИОКТР, г. Москва.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, 5 из них в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 Scopus. Получен патент на изобретение RU 2022102163, № 2782490.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 39 таблицами, 6 рисункам и 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 295 источников, из них 193 - отечественных и 102 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа была выполнена в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, на базе Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ и ГКБ № 3 имени С.М. Кирова в период 2018-2020 гг. Исследование проводилось в соответствии со стандартами клинической практики и принципами Хельсинской Декларации, дизайн был одобрен Региональным независимым этическим комитетом – протокол №2 от 24.12.2020. Все пациенты и лица контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Стратегия исследования строилась на последовательном выполнении 4-х этапов.

I этап. На основании критериев включения - ОКС (инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильная стенокардия (НСТ)) не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа у пациентов в возрасте от 35 до 65 лет, в исследование было включено 528 пациентов: из них - 137 пациентов с подъемом сегмента ST и 391 пациент без подъема сегмента ST. Диагноз ИМ и НСТ устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с диагностическими критериями клинических рекомендаций Российского общества кардиологов и Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, актуальными на момент проведения исследования.

II этап. На основании критериев исключения были отобраны пациенты, у которых нет дополнительных причин, приводящих к повышению уровня гомоцистеина: гемодинамически значимых пороков сердца; некоронарогенных заболеваний сердца; острых воспалительных и хронических заболеваний (в фазе обострения и в ближайшие 3 месяца); злокачественных и доброкачественных новообразований; болезней крови; сердечной недостаточности IIБ-III стадии и III-IV функционального класса до развития ИМ; тяжелой печеночной и почечной недостаточности, сахарного диабета. В результате в исследовании остался 241 пациент.

III этап. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия у них СНДСТ (6 и более стигм дисэмбриогенеза), путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Копылову А.Н. и определения уровня антител человека к коллагенам II и III типа методом ИФА – оксипролина (ОР), в соответствии с клиническими рекомендациями.

Были сформированы группы сравнения и контроля. Данные лица были отобраны среди доноров областной станции переливания крови и на профосмотрах в ООО «Профит».

Таким образом, на III этапе было сформировано 4 группы: 1 группа – 113 пациентов с ОКС и СНДСТ, медиана возраста 48,0 [43; 53] лет и 2 группа – 128 пациентов с ОКС, медиана возраста 54,0 [47; 59] года; 3 группа (группа сравнения) - 81 пациент с СНДСТ без признаков сердечно-сосудистой патологии, медиана возраста 48,5 [44; 52] лет; 4 группа (группа контроля) - 50 соматически здоровых лиц, медиана возраста 51,0 [45; 56] год. Группы сопоставимы по возрасту и полу.

После полного завершения рандомизации групп проводилось исследование уровня гомоцистеина, магния в сыворотке крови и диагностика депрессивных расстройств с использованием анкеты В. Зунга (адаптация Т.И. Балашовой).

IV этап. Разработка алгоритмов прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отек легких) и острой постинфарктной аневризмы сердца (ОПАС) у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

В таблице 1 представлена структура ОКС.

Таблица 1 – Структура ОКС, n=241

ОКС	Локализация ИМ	ОКС и СНДСТ (n = 113)	
ОКСпST (n = 131)	ИМ передний	n = 81	41(51%)
	ИМ нижний		37 (45%)
	ИМ другие		3 (4%)
ОКСбпST (n = 110)	ИМ передний	n = 23	10 (47%)
	ИМ нижний		12 (48%)
	ИМ другие		1 (2%)
	НСТ	n = 9	9 (3%)
ОКС	Локализация ИМ	ОКС (n = 128)	
ОКСпST (n = 131)	ИМ передний	n= 50	23 (47%)
	ИМ нижний		25 (49%)
	ИМ другие		2 (4%)
ОКСбпST (n = 110)	ИМ передний	n =58	26 (45%)
	ИМ нижний		32 (55%)
	ИМ другие		(5%)
	НСТ	n = 20	20 (26%)

На догоспитальном этапе, при удаленном расположении пациента от центра (более 120 минут), где проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), выполнялся догоспитальный тромболизис - в группе с ОКС и СНДСТ подъем сегмента ST был диагностирован у 81 пациента (72%) и 17 (21%) из них получили тромболитическую терапию; в группе с ОКС подъем сегмента ST был у 50 пациентов (39%) и из них 9 (18%) пациентам был проведен тромболизис, с последующей коронароангиографией (КАГ) и ЧКВ. При неэффективности реперфузии, срочно проводилось ЧКВ в рамках фармако-инвазивного подхода. В группе с ОКС и СНДСТ тромболизис был неэффективен у 42% пациентов, в группе с ОКС - 36%, с последующим «спасительным» ЧКВ. У остальных пациентов после тромболитической терапии КАГ и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч. Первичное ЧКВ было выполнено у 85% пациентов в группе с ОКС и СНДСТ и 92% пациентов в группе с ОКС.

При верификации наличия СНДСТ были получены результаты, представленные в таблице 2 и таблице 3.

Таблица 2 - Уровень оксипролина у пациентов исследуемых групп, n=372

Показатель	Контроль (n = 50)	ОКС (n = 128)	ОКС и СНДСТ (n = 113)	СНДСТ (n = 81)	Kruskal- Wallis test
ОР, мкмоль/л	8,3 [1,6;12,3]	9,6 [2,3;12,6]	48,9 [37,5; 59,4] p1<0,001; p2<0,001	39,9 [28,1; 50,5] p1<0,001; p2<0,001; p3<0,001	$\chi^2 =$ 249,41; df = 2; p<0,0001

Примечание: p - уровень статистической значимости <0,001, p₁ – в сравнении с группой контроль; p₂ – в сравнении с группой пациентов с ОКС, p₃ – в сравнении с группой пациентов с ОКС и СНДСТ.

Таблица 3 - Фенотипические признаки СНДСТ у пациентов исследуемых групп, n=322

Фенотипические признаки	ОКС и СНДСТ (n = 113)		ОКС (n = 128)		СНДСТ (n = 81)	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Сколиоз, кифоз	22	19,4*	15	19,2*	15	12,1
Гипермобильность-суставов	16	14	2	2,5***	7	5,7
Короткая шея	18	16 **	5	6,4***	10	8
Высокое небо	21	19***	6	7,6***	11	9
Аномалии прикуса	13	12**	4	5,1***	10	8
Нарушение роста зубов	31	27**	7	9*	15	12,1
Длинная шея	12	11**	3	4***	7	5,7
ИНП	18	20,3*	1	1,2***	8	6,4
Малые мочки	15	12*	4	5***	7	5,7
Приросшие мочки	16	14**	7	9***	10	8
Келоидные рубцы	11	10**	2	2,5***	6	5
Тонзиллит	13	11*	2	2,5***	7	5,7
Нефроптоз	5	4**	1	1,2***	3	2,4
ДЖП	19	21*	4	5,1	8	6,4
Короткие мизинцы	14	16*	2	2,5	4	3
Грыжи	15	17**	1	1,2*	8	6,4
Плоскостопие	14	16*	2	2,5	7	5,7
Миопия	16	18**	6	*	8	6,4
Широко расположенные глаза	10	11,3***	2	2,5*	6	5
Близкое расположение глаз	7	8*	1	1,2***	4	3
Кровоточивость десен	21	24**	6	5,1*	9	7,3
Множественная пигментация	10	11,3***	3	4***	6	5

Примечания: * – значимость различий между ОКС и СНДСТ, ОКС с показателями СНДСТ, ** – значимость различий показателей между ОКС с СНДСТ и СНДСТ; *** – значимость различий показателей между ОКС и СНДСТ, (p<0,05).

Лечение пациентов с ОКС проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с использованием статистической программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. и SPSS - 16. При значении $p < 0,05$ различия показателей считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У пациентов с ОКС частота встречаемости СНДСТ составила 42%, что на 17% выше, чем в средней популяции. При этом, ИМ или НСТ в группе с ОКС и СНДСТ развивались у пациентов более молодого возраста - 48 [46; 50,5] лет, в сравнении с пациентами в группе с ОКС без дисплазии - 54 [50; 58] года, $p < 0,05$.

При анализе частоты встречаемости подъема сегмента ST были получены следующие результаты - в группе с ОКС и СНДСТ подъем сегмента ST встречался в 72% случаев, что значительно выше, чем в группе ОКС - 39% ($p < 0,001$).

Установлены статистически значимые различия по частоте встречаемости всех выявленных осложнений, кроме ранней постинфарктной стенокардии: в группе с ОКС и СНДСТ она имела место у 3,5%, при ОКС у 1,9% (χ^2 с п. Йетса = 0,30; $df = 1$; $p = 0,586$). Кардиогенный шок имел место, практически, у каждого 10 пациента с ОКС и СНДСТ и летально закончился в 20% случаев (2 человека), в группе ОКС данного осложнения не зарегистрировано. Отек легких встречался в два раза чаще у пациентов с ОКС и СНДСТ, по сравнению с группой с ОКС- 15% и 7,8% (χ^2 с п. Йетса = 2,51; $df = 1$; $p = 0,113$) и летально закончился в 6% случаев (1 человек). Синдром Дресслера встречался в 6,4% и 0,9% случаев (χ^2 с п. Йетса = 3,62; $df = 1$; $p = 0,057$), соответственно. Были установлены наиболее значимые различия по частоте развития ОПАС - в группе с ОКС и СНДСТ - 41% и в группе с ОКС - 10,7% (χ^2 с п. Йетса = 17,78; $df = 1$; $p < 0,001$).

При выполнении КАГ в группе с ОКС и СНДСТ выявлены следующие особенности коронарных сосудов - у 44 пациентов (39%) патологические отхождения огибающей артерии, 25 пациентов (22%) - гипоплазия коронарных артерий, 29 пациентов (26%) - аномалии расположения коронарных артерий с наличием

«мышечных мостиков»; среди группы пациентов с ОКС: патологические отхождения огибающей артерии у 7 пациентов (6%) (χ^2 с попр. Йетса = 24,71; df = 1; $p < 0,001$), гипоплазия коронарных артерий у 5 пациентов (4%) (χ^2 с попр. Йетса = 12,76; df = 1; $p < 0,001$), аномалии расположения коронарных артерий с наличием «мышечных мостиков» у 5 пациентов (4%) (χ^2 с попр. Йетса = 16,09; df = 1; $p < 0,001$).

Мы изучили и проанализировали распространенность депрессии у пациентов исследуемых групп – при ОКС и СНДСТ частота встречаемости депрессии составила 72%, в группе с ОКС - 39%, а в группе с СНДСТ - 37%. При изучении частоты встречаемости депрессии у пациентов с СНДСТ в зависимости от степени тяжести дисплазии установлено: в группе пациентов с ОКС и СНДСТ при 3 степени тяжести клинической выраженности дисплазии депрессия диагностирована в 95%; при 2 степени в 70%; при 1 степени в 23% случаев, $p < 0,05$.

Изучая уровень Нсу сыворотки крови, мы получили следующие результаты - в группе с ОКС и СНДСТ повышение уровня Нсу выявлено в 88%, в группе с ОКС в 72%, в группе с СНДСТ в 25% случаев. В группе с ОКС и СНДСТ Нсу достигал 47,5 [45,4; 69,6] мкмоль/л, в группе с ОКС - 26,8 [18,1; 35,5] мкмоль/л, $p < 0,001$. В группе с СНДСТ данный показатель составил 17,2 [13,1; 21,3] мкмоль/л, что имеет статистически значимые различия от группы ОКС и СНДСТ и группы с ОКС, $p < 0,001$, соответственно. В контрольной группе уровень Нсу - 8,4 [5,8; 11] мкмоль/л, $p < 0,001$ в сравнении с группами ОКС и СНДСТ, ОКС, СНДСТ.

При проведении корреляционного анализа установлено наличие прямой очень сильной связи между уровнем Нсу и содержанием ОР в группе с ОКС и СНДСТ $r = 0,93$; $p < 0,001$ и прямой связи средней силы в группе с ОКС $r = 0,74$; $p < 0,001$.

В группе пациентов с депрессией с ОКС и СНДСТ уровень Нсу составил 46,8 [38,7; 54,7] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению как с пациентами с СНДСТ - 16,9 [10,8; 28,7] мкмоль/л, $p < 0,001$, так и с группой пациентов с ОКС - 32 [25,1; 37,5] мкмоль/л, $p < 0,001$.

В нашем исследовании содержание Mg в сыворотке крови у пациентов с ОКС и СНДСТ - 0,63 [0,51; 0,77] ммоль/л, что было статистически значимо ниже как по сравнению с контролем - 0,91 [0,75; 1,0] ммоль/л, с группой с ОКС - 0,82 [0,75; 0,89] ммоль/л, так и с группой СНДСТ - 0,69 [0,58; 0,84] ммоль/л, $p < 0,001$, соответственно. Результаты корреляционного анализа между уровнями Mg, Hcy и ОР у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Корреляционные связи между уровнями магния, гомоцистеина и оксипролина в исследуемых группах, n=241

Показатель	ОКС (n = 128)	ОКС и СНДСТ (n = 113)
Mg / Hcy	$r = - 0,82; p < 0,001$	$r = - 0,97; p < 0,001$
Mg / ОР	$r = - 0,79; p < 0,001$	$r = - 0,95; p < 0,001$

Примечание: r-коэффициент корреляции, p-уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

У пациентов с депрессией в группе ОКС и СНДСТ уровень Mg составил 0,62 [0,51; 0,71] ммоль/л, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой пациентов с СНДСТ - 0,88 [0,75; 0,99] ммоль/л, $p < 0,001$, так и по сравнению с группой с ОКС - 0,8 [0,71; 0,87] ммоль/л, $p < 0,001$.

В нашем исследовании частота встречаемости ОПАС при ОКС на фоне СНДСТ составила 41,6%, что в 4 раза чаще, чем у пациентов без дисплазии (10,7%). Мы изучили частоту развития ОПАС у пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести СНДСТ, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Острая постинфарктная аневризма сердца у пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести СНДСТ, n = 113

Показатель	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)		
	1 степень (n=17)	2 степень (n=54)	3 степень (n=42)
ОПАС n (%)	1 (6%)	19 (36%) χ^2 с погр. Йетса = 2,44; df = 1; p1=0,119	25 (59%) χ^2 с погр. Йетса = 5,33; df = 1; p1=0,02; χ^2 с погр. Йетса = 0,10; df = 1; p1=0,751;

По данным таблицы 5, чаще ОПАС встречалась у пациентов с ОКС при 3 степени тяжести СНДСТ, что было статистически значимо чаще по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести СНДСТ ($p=0,02$), однако было сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести СНДСТ ($p=0,751$).

Уровень Нсу в группе пациентов с ОПАС при ОКС и СНДСТ составил 49,6 [29,2; 54,3] мкмоль/л, что значимо выше по сравнению с группой пациентов с ОПАС и ОКС, где уровень Нсу - 21,2 [17,2; 27,3] мкмоль/л, $p < 0,001$.

При ОПАС в группе пациентов с ОКС и СНДСТ уровень Mg составил 0,67 [0,65; 0,69] ммоль/л, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой ОКС - 0,85 [0,83; 0,88] ммоль/л, $p < 0,001$.

Результаты корреляционного анализа между изучаемыми клинико-лабораторными показателями и наличием ОПАС представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Корреляционные связи между изучаемыми показателями и ОПАС в исследуемых группах, $n = 55$

Показатель	ОКС ($n = 14$)	ОКС и СНДСТ ($n = 44$)
ЛПНП	$r = 0,84, p^*$	$r = 0,91, p^*$
ОР	$r = 0,72, p^*$	$r = 0,93, p^*$
Нсу	$r = 0,76, p^*$	$r = 0,90, p^*$
Mg	$r = 0,69, p^*$	$r = 0,92, p^*$
САД	$r = 0,78, p^*$	$r = 0,91, p^*$
ДАД	$r = 0,80, p^*$	$r = 0,90, p^*$

Примечание: p^* - уровень статистической значимости $< 0,001$; r - коэффициент корреляции.

В рамках проведенного исследования были обследованы 113 пациентов с ОКС и СНДСТ, проведено прогнозирование риска развития ОПАС. Прогнозирование риска основано на определении уровней Нсу, ОР, Mg в сыворотке крови методом ИФА и значения индекса атерогенности (ИА) у пациентов с ОКС и СНДСТ, с расчетом вероятности развития ОПАС в течение следующих 14 дней по формуле:

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

где: p – вероятность развития ОПАС в группе с ОКС на фоне СНДСТ в долях единицы; $z = -101,5 + 0,66 \times \text{ГЦ} + 76,8 \times \text{МГ} + 1,24 \times \text{ИА} + 1,05 \times \text{ОН}$; $-101,5$ – константа; $0,66$ – коэффициент первой переменной; ГЦ – уровень гомоцистеина, мкмоль/л; $76,8$ – коэффициент второй переменной; МГ – уровень магния, ммоль/л; $1,24$ – коэффициент третьей переменной; ИА – индекс атерогенности, единицы; $1,05$ – коэффициент четвертой переменной; ОР – уровень оксипролина, мкмоль/л.

Диагностическая чувствительность данного алгоритма составила 93,6%, специфичность – 90,9%, эффективность – 92%. Прогностическая ценность «+» и «-» результата составили – 95% и 88%, соответственно.

Для оценки качества созданного алгоритма использовали ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой, которая составила $0,975 \pm 0,012$ с 95% ДИ $0,951-1,000$, что указывает на отличное качество разработанного алгоритма. Предложенный алгоритм позволяет осуществлять 14-дневный прогноз развития ОПАС у пациентов с ОКС и СНДСТ.

В рамках проведенного исследования были обследованы 113 пациентов с ОКС и СНДСТ, проведено прогнозирование риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отек легких). Прогнозирование риска достигается тем, что у пациентов с ОКС и СНДСТ в сыворотке крови методом ИФА определяют уровни Нсу и Мг в плазме крови и рассчитывают вероятность развития данных осложнений в течение последующих 7 дней по формуле:

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

где: p – вероятность развития предполагаемого исхода (развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ОКС и СНДСТ) в долях единицы; e – число Эйлера (константа), равное 2,71828; $z = 26,588 - 0,121 \times \text{Нсу} - 45,165 \times \text{МГ}$; $-0,121$ – коэффициент первой переменной; Нсу – уровень гомоцистеина, мкмоль/л; $-45,165$ – коэффициент второй переменной; МГ – уровень магния, ммоль/л; $26,588$ – константа.

Диагностическая чувствительность разработанного алгоритма составила 94,2%, специфичность – 88,6%, эффективность –

92,0%. Прогностическая ценность «+» и «-» результата составили - 92,9% и 90,7% соответственно.

Для оценки качества созданного прогностического алгоритма использовали ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), которая составила $0,923 \pm 0,030$ с 95% ДИ $0,864 - 0,982$, что указывает на отличное качество данного алгоритма. Предложенный алгоритм позволяет осуществлять 7-дневный прогноз развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ОКС и СНДСТ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что распространенность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с острым коронарным синдромом составила 42%. Основными клиническими особенностями течения острого коронарного синдрома у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани являются: статистически значимое преобладание подъема сегмента ST; частое развитие осложнений в виде постинфарктной аневризмы, отека легких и кардиогенного шока. Частота встречаемости депрессии у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани составила 72% и тесно коррелировала со степенью тяжести дисплазии.

2. Установлено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани статистически значимо больше по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом. У пациентов с осложненным течением острого коронарного синдрома на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани уровень гомоцистеина был статистически значимо выше, чем у пациентов с неосложненным течением.

3. Выявлено, что гипوماгнемия имела место у 91% пациентов с острым коронарным синдромом и синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Уровень магния в сыворотке крови в данной группе составил $0,63$ ммоль/л.

Уровень магния зависел от степени тяжести дисплазии и влиял на риск развития осложнений.

4. Доказано, что частота встречаемости острой постинфарктной аневризмы сердца при остром коронарном синдроме на фоне дисплазии соединительной ткани составила 41,6%. Чем выше степень дисплазии, тем выше риск развития аневризмы – при третьей степени дисплазии острая постинфарктная аневризма сердца диагностирована в 59% случаев. Установлены значимые сильные корреляционные связи между острой постинфарктной аневризмой и уровнями гомоцистеина, оксипролина, магния, липопротеинов низкой плотности, систолическим и диастолическим артериальным давлением.

5. Разработанные алгоритмы позволяют индивидуально прогнозировать вероятность развития осложнений (кардиогенный шок, отек легких и острую постинфарктную аневризму сердца) у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Практические рекомендации

1. Необходимо верифицировать наличие дисплазии соединительной ткани, путем анкетирования по Елькомову В.А. и Копылову А.Н. у пациентов с острым коронарным синдромом, так как они входят в группу риска развития осложнений.

2. Рекомендуем проводить диагностику депрессивных расстройств с использованием анкеты В. Зунга (адаптация Т.И. Балашовой), при выявлении депрессивных расстройств проводить лечение пациентов совместно с психотерапевтом.

3. Необходимо определять содержание магния, гомоцистеина у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что позволит оценить выраженность и наличие низкого уровня магния и высокого уровня гомоцистеина, которые имеют диагностическую значимость в прогнозировании риска развития осложнений: при выявлении гипергомоцистеинемии назначить прием витаминов группы В; при гипомагниемии – прием препаратов магния.

4. Рекомендовать использование в клинической практике алгоритмов прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отек легких) и острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, А.В. Коханов, И.В. Севостьянова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2020. – № 4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29937>

2. Уровень гомоцистеина у пациентов при осложненном и неосложненном течении острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, М.А. Киселева, Б.Ю. Кузьмичев // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и технические науки»**. – 2021. – № 4. – С. 229-234.

3. Корреляционные связи между уровнем и гомоцистеина, магния и оксипролина у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, М.А. Киселева, Б.Ю. Кузьмичев // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и технические науки»**. – 2021. – № 12. – С. 226-231.

4. Взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Попов Е.А., А.А. Осипова // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и технические науки»**. – 2022. – № 10. – С. 219-224.

5. Взаимосвязь уровня гомоцистеина со структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, В.Ю. Кузьмичев, Н.А. Проко-

пенко, С.Ш. Султанова // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и технические науки».** – 2022. – № 11. – С. 228-234.

6. Прогнозирование риска развития острой левожелудочковой недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев // *Азербайджанский медицинский журнал.* – 2022. – № 2. – С. 72-78.

7. Способ прогнозирования риска развития левожелудочковой недостаточности в виде кардиогенного шока или отека легких у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, В.Ю. Кузьмичев // Патент РФ RU 2022102163 №2782490; заявл. 31.01.2022; 22.10.2022.

8. Анатомические особенности коронарных сосудов у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV Международной научно-практической конференции прикаспийских государств.* – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2019. – С. 160-162.

9. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Н.П. Сыроватская // *Инновация. Наука. Образование.* – 2020. – № 22. – С. 690-696.

10. Осложнения острого коронарного синдрома у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Ж.Б. Кенжибаева, О.Г. Долина, А.М. Машанова // *Научно-исследовательские решения современной России в условиях кризиса.* – 2020. – № 2. – С. 51-55.

11. Частота встречаемости депрессивного синдрома у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, А.Х. Рзаева // *Заметки ученого.* – 2021. – № 4. – С. 80-87.

12. Острый коронарный синдром при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**,

Е.Н. Чернышева, А.Т. Абдрашитова // Сборник тезисов VII Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – 2021. – С. 280-281.

13. Особенности уровня магния у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Е.А. Липницкая, Е.С. Науменко // Электронный журнал «E-Scio.ru» - 2020. – № 12. – С. 1-10.

14. Влияние уровня гомоцистеина на особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 11 (67), ч. 4. – С.106-112.

15. Степень тяжести синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани как фактор риска развития депрессии / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, М.А. Киселева, Б.Ю. Кузьмичев, Н.А. Прокопенко // Международный научно-исследовательский журнал. – Екатеринбург, 2021. – № 9, часть 2. – С. 79-86.

16. Изучение уровня гомоцистеина у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани различной степени тяжести / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, О.А. Коломина О.А., Т.И. Кафланова // Сборник тезисов IX Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – 2022. – С. 67-68.

17. Уровень гомоцистеина при остром коронарном синдроме с острой левожелудочковой недостаточностью на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев // Сборник тезисов Конгресса «Кардиология в Беларуси». – Минск, 2022. – С. 91-92.

18. Analysis of homocysteine level in patients with acute coronary syndrome with undifferentiated connective tissue disease with cardiogenic shock and pulmonary edema / **О.Е. Sultanova**, Е.Н. Chernysheva, В. Yu. Kuzmichev, I.N. Erohina, N.M. Fomenko // Сборник тезисов Международной конференции, посвящённой 15-летию «Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии» и 100-летию со дня рождения В.И. Бураковского. – Казахстан, 2022. – С. 118-119.

19. Оценка уровня магния у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от степени тяжести синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / **О.Э. Султанова**, Б.Ю. Кузьмичев, А.В. Аджибаева, В.В. Панова // Материалы II Международной научно - практической конференции: «Интеграция мировой науки и техники: новые концепции и парадигмы». – Ставрополь, 2023. – С. 101-102.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДЖП	Дискинезия желчевыводящих путей
ДИ	Доверительный интервал
ИА	Индекс атерогенности
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИНП	Искривление носовой перегородки
ИФА	Иммуноферментный анализ
КАГ	Коронароангиография
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
НСТ	Нестабильная стенокардия
ОКС	Острый коронарный синдром
ОКСбпST	Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST
ОКСпST	Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST
ОПАС	Острая постинфарктная аневризма сердца
ОХС	Общий холестерин
САД	Систолическое артериальное давление
СНДСТ	Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
Нсу	Гомоцистеин
Mg	Магний
ОР	Окспиролин

СУЛТАНОВА Оксана Эседуллаевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __. __. 2023
Тираж 100 экз. Заказ №

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