

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

*На правах рукописи*

СУЛТАНОВА Оксана Эседуллаевна

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

Специальность 3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Чернышева Елена Николаевна

АСТРАХАНЬ - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Острый коронарный синдром	13
1.2. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани	16
1.2.1. Дисплазия соединительной ткани и сердечно-сосудистые заболевания	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Дизайн исследования	32
2.2. Материал исследования. Общая характеристика групп наблюдения	34
2.3. Методы исследования	38
2.3.1. Физикальные методы обследования	38
2.3.2. Лабораторные исследования	39
2.3.3. Инструментальные методы диагностики	39
2.3.4. Специальные методы исследования	40
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	42
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИК И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	44
ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	56
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАГНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	67
ГЛАВА 6. ОСТРАЯ ПОСТИНФАРКТНАЯ АНЕВРИЗМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	74
6.1. Частота встречаемости острой постинфарктной аневризмы сердца и её клинические особенности у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани	74

6.2. Алгоритм прогнозирования риска развития острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани	77
ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КАРДИОГЕННЫЙ ШОК, ОТЕК ЛЕГКИХ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	87
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [182; 284]. В России каждый год регистрируют около 15 млн. вновь выявленных случаев сердечно-сосудистой патологии [92; 95; 129; 132; 182]. При этом, экономический ущерб в 2019 году от ССЗ в России составил 2,9 трл. рублей, поэтому эта проблема вышла за рамки здравоохранения и стала государственно значимой [92; 95]. Анализируя данные литературы, установлено, что возросла летальность у пациентов именно молодого возраста: 35 - 45 лет [17; 129; 138; 141; 181].

Особое внимание хочется уделить острому коронарному синдрому (ОКС). Несмотря на то, что основные звенья патогенеза и факторы риска ОКС достаточно хорошо изучены, он развивается часто и в настоящее время возникает раньше на 13 лет, чем у предыдущего поколения [9; 20; 21; 23; 95; 138; 141; 142].

Обширную доказательную базу имеет факт взаимосвязи широкой распространённости ССЗ с врожденной патологией, к которой относят синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) [2; 11; 188]. СНДСТ – генетически детерминированное состояние, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессивное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, не укладывающиеся ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани. СНДСТ не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный

системный прогрессирующий процесс, который служит основой наследственной патологии. При СНДСТ имеют место изменения со стороны желудочно-кишечного тракта [3; 7; 47; 76; 106; 107], костной ткани, органов зрения [59; 71; 152; 192], мочевыделительной системы [3; 11; 71], дыхательной системы [78; 79; 140]. Поражения сердечно-сосудистой системы при дисплазии соединительной ткани весьма разнообразны: пролапс створок клапанов сердца, наличие дополнительных хорд в полостях сердца, нарушения проводящей системы сердца, склонность к формированию высоких цифр артериального давления и т.д. [33; 35; 62; 63; 108; 114]. Ряд исследователей выявили, что у пациентов с СНДСТ в 29% случаев регистрируются анатомические особенности коронарных сосудов в виде высокой частоты аномалий и пороков развития [6; 108; 153].

Было доказано, что у пациентов ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает более тяжело при наличии синдрома СНДСТ – чем выше степень дисплазии соединительной ткани, тем чаще у пациентов с ИБС встречается фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия на фоне более выраженного ремоделирования миокарда [1; 3; 38; 52; 57; 90; 154]. В литературе описаны результаты исследования морфофункционального состояния тромбоцитов у пациентов с ОКС при наличии СНДСТ – происходит увеличение размеров тромбоцитов и их активности, приводящее к стимуляции тромбоцитопоза и склонности к тромбообразованию [8; 15; 131; 133; 184; 185].

Основные факторы риска ИБС не всегда отражают все варианты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, именно по этой причине поиск новых факторов остается актуальным [108; 135; 137; 147; 163; 167; 188]. Относительно этого момента, большое внимание уделяется гомоцистеину [16; 32; 37; 48]. Гомоцистеин (Hcy) – это промежуточный продукт метаболизма протеиногенных аминокислот метионина и цистеина. Высокие концентрации Hcy усиливают окислительный стресс и снижают

эффективность тромболитической терапии, что ухудшает прогноз для больных с острым инфарктом миокарда (ИМ); Нсу обладает выраженным цитотоксическим действием, вызывает прогрессирование атеросклероза, увеличение риска развития ФП, артериальной гипертензии (АГ), структурных нарушений миокарда [56; 58; 60; 125].

У пациентов с СНДСТ имеет место гипомагниемия, что подтверждено в ряде исследований: дефицит магния (Mg) замедляет синтез и стимулирует деградацию всех соединительнотканых структур [5; 96], активизирует тромбоциты за счет потенцирования тромбоксана A<sub>2</sub> или снижения выработки антитромбоцитарных факторов [177], приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности, нарушениям ритма [18; 54; 109] и повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [146; 162; 175]. При развитии ОКС, необходимость в Mg увеличивается за счет активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, активации симпатической нервной системы [136]. Учитывая широкую распространенность СНДСТ и ОКС, а также тот факт, что оба эти состояния приводят к гипомагниемии, нам показалось интересным изучить содержание Mg у данных пациентов.

Очень часто ИБС и другие заболевания сердечно-сосудистой системы сочетаются с расстройствами психического здоровья. Пристальное внимание уделяется аффективным расстройствам: тревоге и, особенно, депрессии [74; 105; 134; 158; 261; 280]. Частота встречаемости депрессий у пациентов с ИБС варьирует от 18% до 65% [74; 171; 280]. Депрессия ухудшает качество жизни и прогноз у пациентов с ИБС, это причина возможного развития острого коронарного события у здоровых людей [105]. Рядом исследователей было установлено, что у пациентов с симптоматикой депрессивного расстройства в 1,5 - 4,5 раза выше риск заболеть ИМ, ФП, АГ чем при ее отсутствии [105; 134; 158; 220; 280]. По данным литературы, в течение 12 месяцев после ИМ около 30% пациентов имеют "тревожную депрессию", которая приводит к

увеличению риска смерти в 2 раза после коронарного события, а также, негативно влияет на течение основного заболевания и увеличивает частоту последующих госпитализаций [134; 250]. Депрессия часто имеет место у пациентов с сердечной недостаточностью [158], АГ, ФП [74]. По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, к 2030 г. депрессия выйдет на лидирующие позиции среди заболеваний, сопровождающихся сокращением продолжительности жизни [228; 239; 257]. По данным литературы, одним из механизмов развития депрессивного синдрома является дефицит Mg, который, также имеет место у пациентов с СНДСТ.

На основании вышеизложенного материала, наличие дисплазии соединительной ткани является фоном для появления различных заболеваний, изменяя характер течения болезней, очень часто приводя к хронизации процесса. Учитывая широкую распространённость ОКС и СНДСТ в популяции, очень часто встречается их сочетание и количество таких пациентов велико [111; 184; 187; 191].

Таким образом, актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

#### Степень разработанности темы исследования

В литературе зарубежных и отечественных исследователей, имеется недостаточно информации, касающейся вопросов диагностики, введения и лечения пациентов с ОКС на фоне СНДСТ [17; 50; 87; 88; 102; 110; 176].

При анализе литературных источников нет данных о клиническом течении, особенностях патогенеза, стратификации риска развития осложнений у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ. Поэтому выявление новых маркеров прогнозирования течения ОКС у данных пациентов весьма актуально. Полагаем, что изучение данного направления в кардиологии, на сегодняшний день может привести к формированию новых персонализированных подходов по ведению данных пациентов.

На основании противоречивых данных и недостаточной изученности проблемы наше исследование является актуальным.

### 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.



### Научная новизна

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

Разработаны и внедрены алгоритмы прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений и 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 довольно часто в медицинской практике. Так же, 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 состояние психологического статуса у данных пациентов.

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

Использование результатов данной работы в практическом здравоохранении позволит снизить смертность пациентов с ОКС в сочетании с дисплазией соединительной ткани.

### 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.

### 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 развитием 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.

### Степень достоверности и апробация исследования

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 и глубокого анализа отечественной и зарубежной литературы.

Результаты исследования были внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГКБ № 3 имени С.М. Кирова. Ряд теоретических положений и выводов исследования используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и кардиологии ФПО ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России. Материалы и основные положения диссертации докладывались и обсуждались на: V, VIII Международной научно-практической конференции 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).

Диссертация апробирована на межкафедральной конференции в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

#### 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. Патент на изобретение RU 2022102163, № 2782490.

#### 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. Лично автором проведен анализ литературных источников и патентно-

информационный поиск. Сбор клинического материала, рандомизация групп исследования, оценка результатов клинических, лабораторно-инструментальных и специальных методов исследования, формирование базы данных и статистическая обработка материала проводились лично автором. Автор участвовал в подготовке научных публикации и выступал с результатами исследования на конференциях. Совместно с научным руководителем было выполнено написание глав диссертационной работы. Выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 153 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Острый коронарный синдром

ССЗ лидируют среди причин, приводящих к смертности во всем мире. За 2019 год в Российской Федерации инвалидизация населения по классам заболеваний представлена следующим образом: болезни системы кровообращения (35,4%); злокачественные новообразования (12,2%); болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (7,9%); психические расстройства и расстройства поведения (7,8%) и т.д. [180; 181]. Если говорить о впервые диагностированных случаях, то в РФ в 2019 году - всего выявлено 114.382 случая, из них: болезни системы кровообращения - 32,1%; болезни дыхательной системы - 24%; злокачественные новообразования - 11,1% и т.д. [17; 129].

По оценкам ВОЗ за 2019 год от ССЗ умерло 17,5 млн. человек, что составило 30% всех случаев летальности в мире.

Что касается ОКС, в Российской Федерации, по данным Независимого Российского Регистра Острого Коронарного Синдрома «РЕКОРД-3», снизился общий коэффициент смертности от болезней системы кровообращения более чем на 25%, однако госпитальная летальность от ИМ остается высокой [17; 129; 180; 181]. Частота случаев смерти за ближайший год от ОКС после выписки из стационара составляет 8,4%, а частота смертельных исходов от начала ОКС за 12 месяцев – 15,8% [19; 180; 181]. Кроме этого, хочется отметить, что чаще ОКС встречается у мужчин (57%), но показатели смертности выше у женщин [4; 9; 20; 145; 174]. Имеет место высокая частота повторных госпитализаций, в том числе вследствие наступления рецидивирующих тромботических событий, именно среди пациентов, перенесших ОКС [4; 15; 132].

«ОКС – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию (НСТ). Включает в себя понятия – острый ИМ: ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ, ИМ диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и НСТ» [17, 50, 57, 87; 88; 102; 110; 167, 176].

ОКС имеет в основе единый патофизиологический механизм: разрыв атеросклеротической бляшки (АБ) или ее эрозия с последующим тромбозом или эмболией коронарной артерии, коронарная вазоконстрикция [12; 84; 87; 103; 113; 137; 142; 167; 259; 271; 277; 284; 288; 292].

Атеросклероз — это хронический воспалительный процесс в артериальной стенке, развивающийся в ответ на триггерные факторы, приводящие к дисфункции эндотелия, накоплению липидов внутри интимы сосудов, привлечению лейкоцитов и отложению компонентов внеклеточного матрикса [149; 194; 200; 201; 204; 211; 212; 218; 238; 249; 255; 262].

Факторы, способствующие повреждению АБ, разделяют на экзогенные (повышение артериального давления, гиперактивность симпатoadреналовой системы и т.д.) и эндогенные (нарастание липидного ядра, снижение выработки коллагена, увеличение активности макрофагов). Отрицательным моментом является то, что тромботическая масса образуется над дефектом бляшки и может проникать внутрь бляшки, быстро увеличивая её в размерах [42; 82; 128; 272].

Так же, к эндогенным факторам относят повышение уровня Hcy в крови. Гипергомоцистеинемия является значимым фактором риска развития тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий. Высокий уровень Hcy встречается более чем у 60% больных с ИБС; вследствие чего возникают тяжелые тромбоэмболические осложнения в сочетании с повреждениями сосудов, которые приводят к ранней смертности населения [37; 48; 56; 60; 83; 86; 93; 94; 118; 125; 230; 237; 243; 266]. Shimano M. и

соавторы, отметили наличие связи между высоким риском сердечно-сосудистых событий и повышенным уровнем Нсу у пациентов после радиочастотной абляции при ФП [143; 155; 157; 291].

Вазоконстрикция, которая возникает на фоне высокого уровня Нсу, связана с угнетением натрий-калиевой АТФ - синтетазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов. При этом возникает порочный круг, лежащий в основе патогенеза АГ и ассоциированных с ней коронарных осложнений [16; 29; 30; 203; 263; 285]. Значение высокого уровня Нсу в развитии АГ связано с нивелированием вазодилатации за счет снижения выработки оксида азота, стимуляции оксидативного стресса и усиления пролиферации гладкомышечных клеток, приводящих к увеличению жесткости стенки сосуда [65; 68; 73].

Кроме того, высокие концентрации Нсу обладают выраженным цитотоксическим действием, усиливают окислительный стресс и снижают эффективность тромболитической терапии, что ухудшает прогноз для больных с острым ИМ [16; 32; 37; 40; 48; 56; 58; 65; 77; 83; 100; 104; 118; 120; 121; 125; 147; 160; 168; 173; 227; 231; 235; 241; 264; 281].

При анализе литературы нами найдены исследования, направленные на снижение уровня Нсу. Потенциально влиять на синтез Нсу с целью нивелирования его уровня возможно, не только уменьшая поступление в организм вещества предшественника (метионина), но и влияя на метаболизм, в частности, применяя витамины группы В и фолиевую кислоту [93; 94; 133; 205; 227; 235; 238; 240; 246; 265; 267; 278].

Формирование дефекта начинается с появления на поверхности сосудистой стенки сначала тромбоцитарного, а далее и фибринового пристеночного тромба [8; 15; 131; 133; 135]. При ограничении коагуляционного каскада в рамках начальной, тромбоцитарно-сосудистой стадии происходит развитие симптомокомплекса с длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом и формированием

микро очагов некроза в миокарде, выявляемых с помощью высокочувствительных маркеров - тропонины Т и I [8; 131; 135].

Установлено, что основные компоненты соединительной ткани сосудистой стенки - коллаген и гликозаминогликаны, принимают непосредственное участие в процессах формирования АБ, ее повреждения и последующей окклюзии коронарной артерии. При этом происходит нарушение структуры соединительной ткани - «обнажаются» скрытые ранее антигенные детерминанты, повышается проницаемость стенки сосуда, что делает возможным развитие иммунного воспаления [42; 82].

Обширную доказательную базу имеет факт взаимосвязи ССЗ с врожденной патологией, к которой относят дисплазию соединительной ткани [108; 111; 119].

## 1.2. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированное состояние, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессивное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии [2; 3; 36; 59; 71; 78; 79; 119].

В тканях большая часть коллагена входит в состав аналогичных волокон. Индивидуальная молекула коллагена состоит из трех спирализованных полипептидных цепей и содержит в своем составе глицин, ОР и оксипролин (химические маркеры коллагена). Отличительной особенностью коллагена является низкое содержание тирозина и метионина, а также, отсутствие триптофана.

ДСТ морфологически характеризуется изменениями эластических, коллагеновых фибрилл, протеогликанов, фибробластов и гликопротеидов. В



основе данных изменений лежат наследуемые мутации генов [45; 59; 119; 127; 139; 151; 170; 184; 232; 242].

По данным литературы, существенный патогенетический вклад в нарушение развития и формирования соединительной ткани оказывает гипомагниемия [5; 18; 96; 126; 174; 247]. Так как формирование компонентов соединительной ткани во внутриутробном развитии связано с участием магний-зависимых ферментов, имеющаяся врожденная недостаточность Mg приводит к снижению активности Mg - зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена, что приводит к высокой деградации коллагена со снижением его синтеза [198; 224; 245; 252; 289]. На фоне гипомагниемии идет активация тромбоцитов за счет потенцирования тромбоксана A<sub>2</sub> или снижения выработки антитромбоцитарных факторов [8], прогрессирование хронической сердечной недостаточности, развитие нарушений ритма [10; 116; 119; 130; 187], повышение риска развития ВСС [146; 162; 175].

При развитии острой патологии, к которой можно отнести ОКС, потребность в Mg возрастает за счет повышения активности симпатической нервной системы и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30; 136]. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита Mg и профилактики ДСТ являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли Mg не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно Mg и магниофиксатор - витамины группы В (В6 или В1); глицин, оротовую кислоту [52; 53; 124]. Витамин В1 в физиологических дозах 1-1,5 мг/сут. улучшает метаболизм Mg. Магниофиксатор пиридоксин (витамин В6) улучшает биодоступность Mg: Mg образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам Mg. Витамин В6 способствует проникновению Mg в клетки и его сохранению внутри клеток.

Кроме того, дефициты витамина В6 и Mg часто сочетаются друг с другом, при этом дефицит витамина В6 сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности Mg. Немаловажным является и то, что витамин В6 образует биокоординационную связь сразу с 4 атомами Mg, что улучшает его биодоступность. В комплексе с Mg пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток [177; 226; 244]. Кроме этого, Mg используется при врожденном синдроме удлиненного интервала QT и при его удлинении вследствие использования антиаритмиков I класса [172].

Благодаря постоянному совершенствованию технических возможностей в науке достигнут значительный прогресс в изучении молекулярной основы заболеваний, связанных с ДСТ на генетическом уровне. Исследования показали, что нет универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые формируют конкретный фенотип и у каждого пациента любой дефект персонифицирован. Ведущее значение в развитии клиники ДСТ имеют мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена. Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, замена даже одной (точечная мутация) может привести к нарушению образования поперечных связей в молекуле коллагена, уменьшению его термической стабильности, замедлению спиралеобразования, изменению посттрансляционных модификаций и усилению внутриклеточной деградации, снижению коллагеновой продукции [139; 151]. Так же, исследования показали, что в основе таких изолированных, "несиндромных" проявлений ДСТ: гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, деформации грудной клетки и позвоночника лежат генетически обусловленные нарушения синтеза эластина, коллагена, фибронектина, протеогликанов [2; 24; 36; 126; 178; 232; 258]. ДСТ в настоящее время рассматривается как нарушение структур соединительной ткани, которые вызваны дефектами при

формировании соединительной ткани во время эмбрионального и постнатального периодов [55; 80]. ДСТ приводит к нарушениям на уровне метаболического и энергетического дисбаланса: снижение аэробных окислительных процессов, активности митохондриальных ферментов и преобладание процессов анаэробного гликолиза, снижение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови, гиперпролактинемии [85; 101; 189; 287]. ДСТ — это не только особая структурная организация организма в целом, но и измененная метаболическая и биохимическая активность человека.

Коллаген синтезируется преимущественно в фибробластах. В настоящее время, благодаря иммуноморфологическим методам с использованием типоспецифических антител, стало возможным изучение локализации разных типов коллагена в соединительнотканых структурах. Также, перспективными считаются методы молекулярно-генетической диагностики врожденной ДСТ, которые проводятся с применением молекулярных методов выявления генных мутаций и антигенов гистосовместимости [59; 98].

На сегодняшний день не теряет своей актуальности вопрос о классификации ДСТ. ДСТ можно классифицировать, учитывая генетический дефект при синтезе, созревании или распаде коллагена [184; 185]. Данный классификационный подход весьма перспективный и позволяет обосновать генетически дифференцированную диагностику ДСТ, однако, в настоящее время данный подход ограничен наследственными синдромами ДСТ [3; 192].

Из существующих в данный момент многочисленных классификаций ДСТ, до сих пор, самой признанной у отечественных клиницистов является принятая в 1990 г. в Омске [3; 27; 38]. В ней выделены две группы ДСТ: дифференцированные (вполне определенные и хорошо изученные генные или биохимические дефекты, имеющие определенный характер поражения соединительной ткани и четко очерченную клиническую симптоматику) -

синдром Марфана, врожденная ломкость костей, синдром Эллерса - Данло, несовершенный остеогенез и др. и недифференцированные, которые проявляются внешними фенотипическими признаками и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов, не укладывающиеся ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани [2; 27; 36].

Кроме этого, существует классификация Нечаевой Г.И. (2007), которая учитывает полиорганность поражений при дисплазии соединительной ткани и основана на выделении ведущих синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями [44; 59; 71; 169; 191; 213; 214; 294] и Земцовского Э.В., который предлагает выделять десять основных фенотипов [78; 111].

Данные классификации СНДСТ не являются универсальными, а лишь отражают один из аспектов проблемы. Значимость исследований, посвященных ДСТ, оказалась особенно высока, что послужило основанием для инициативы создания отдельной секции Российского Кардиологического Общества «Дисплазия соединительной ткани».

Таким образом, следует предполагать, что дифференцированные формы встречаются редко и их можно отнести к заболеваниям, а недифференцированные являются преморбидным фоном, определяющим предрасположенность к развитию ассоциированных с ним заболеваний, своеобразие их течения, а также прогноз.

Выделяют внешние и висцеральные маркёры, преобладание которых зависит от того, какая соединительная ткань больше поражена - плотная или рыхлая. Для оценки фенотипических проявлений используют диагностические таблицы с балльной оценкой внешних, висцеральных и биохимических показателей [66; 69; 98; 184; 185]. Как правило, висцеральные проявления ДСТ являются полиорганными и в этих случаях степень выраженности ДСТ увеличивается прямо пропорционально степени

участия других органов и систем [11]. Диспластические проявления затрагивают кожные покровы [41; 45; 51], опорно-двигательный аппарат [2; 3; 11; 24]; зрительный анализатор [27; 36]; желудочно-кишечный тракт [7; 41; 47; 106, 107]; бронхолегочную [2; 59] и мочеполовую системы [38].

По данным литературы имеет место высокая частота расстройств психики и нейровегетативных нарушений: нейроциркуляторная дистония, дефекты речи, энурез у лиц с ДСТ [33; 105; 171; 220; 228; 236]. У пациентов с ДСТ имеет место низкая эмоциональная устойчивость и высокая ситуационная тревожность, что находит отражение в снижении динамических показателей психической деятельности, высоком риске развития депрессии [261; 280]. Депрессия – аффективное расстройство, которое характеризуется подавленным настроением, негативной оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, прошедших событий и будущего, снижением побуждений к деятельности [74]. Анализ стресса в клинике ИБС показал, что установки на безнадежность и беспомощность оказывают разрушительное воздействие на организм [82].

Антигены гистосовместимости I и II классов ассоциированы с предрасположенностью к развитию ДСТ и с особенностями ее клинических проявлений, что инициирует наличие отклонений в иммунной системе [45].

В литературе приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза: изменения агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности фактора Виллебранда, нарушение завершающего этапа коагуляции крови у пациентов с ДСТ [150; 170].

### 1.2.1. Дисплазия соединительной ткани и сердечно-сосудистые заболевания

Несмотря на множественность поражений при ДСТ, ведущей патологией, которая сокращает продолжительность жизни пациентов, является кардиоваскулярная. Как показали исследования, частота

фенотипических проявлений ДСТ прямо коррелирует с частотой сердечной стигматизации. При увеличении количества фенотипических проявлений ДСТ (с 3 - 4 до 10 - 12) достоверно увеличивалась частота сердечной стигматизации с 40% до 86,9 % [6; 25].

У данных пациентов встречаются анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, которые не приводят к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, но не исключается их роль в формировании и более ранних сроках манифестации сердечно-сосудистой патологии [25; 34; 35; 62; 63].

Особенности дифференцировки соединительной ткани при формировании каркаса сердца имеют место практически на всех этапах онтогенеза. В связи с чем, воздействие любого повреждающего фактора может привести к развитию ДСТ сердца и формированию малых аномалий сердца. В настоящее время используют рабочую классификацию малых аномалий сердца, предложенную С.Ф. Гнусаевым с соавторами [46]. Наиболее часто имеют место: пролапс митрального клапана (ПМК), ложные хорды левого желудочка и повышенная трабекулярность желудочков сердца [70; 116; 183; 186].

Одним из характерных проявлений поражения сердечно-сосудистой системы является изменение клапанных структур сердца - ПМК, который встречается у 38% всего населения, если говорить о гендерных особенностях - чаще диагностируется у женщин 66% [43; 70; 199; 216, 222]. Хочется отметить, что популяция больных с первичным ПМК очень полиморфна, гетерогенна, характеризуется широким спектром клинических проявлений [115; 229; 233] и прогноз зависит от степени митральной регургитации [116; 183]. Митральная регургитация, которая оказывает значимое влияние на гемодинамику, возникает на фоне миксоматозного перерождения структур клапанного аппарата (у 50% пациентов) и характеризуется диффузным поражением фиброзного слоя, деструкцией и фрагментацией коллагеновых и

эластических волокон, усиленным накоплением гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе [186].

Большинство исследователей указывают на взаимосвязь ПМК с нарушениями ритма сердца - частота выявления ЖЭ колеблется от 18% до 91%, наджелудочковых экстрасистол в пределах 16 - 80% [1; 10; 116]. Кроме этого, в генезе наджелудочковых нарушений ритма особое значение придается раздражению субэндокардиальных участков левого предсердия регургитирующей струей крови, что приводит к развитию очагов эктопического возбуждения. К значимым причинам желудочковых нарушений ритма относят: высокую симпатическую активность, аномальное сокращение папиллярных мышц, множественные хорды в полости левого желудочка. Наличие хорды в левом желудочке и ПМК достоверно коррелирует с высокой ЖЭ, тогда как влияние ПМК и хорды, рассмотренных в отдельности, является недостоверным. ЖЭ чаще наблюдаются при наличии хорды в области базальной части межжелудочковой перегородки. Частота ЖЭ возрастает с увеличением толщины аномальной хорды, количества хорд и прикрепления ложных сухожилий к папиллярным мышцам [119; 130; 187].

Осложнениями ПМК являются: инфекционный эндокардит, разрывы сухожильных хорд, тромбоэмболии, острая сердечная недостаточность, ВСС [26; 43; 70; 115; 116; 183; 186; 199; 216]. Основной причиной ВСС при ПМК являются желудочковые тахикардии и/или наличие тяжелой митральной недостаточности, вызванной молотящей створкой митрального клапана. Серьезным прогностическим признаком ВСС при ПМК является вариабельность интервала QT на ЭКГ [31; 190].

Ещё одним проявлением малых аномалий сердца являются аномально расположенные хорды (12%). Ложные («дополнительные», «аномально расположенные») хорды – это малые аномалии сердца, проявляющиеся наличием в полости желудочков (чаще левого) добавочных соединительнотканых образований в виде тяжей, которые в отличие от

нормально расположенных хорд, имеют эктопическое прикрепление не к створкам атриовентрикулярных клапанов, а к свободным стенкам желудочков и межжелудочковой перегородке [119; 192]. Данные образования могут иметь структурные нарушения: надрывы, повреждение эндокарда длинной аномальной нитью с малой сократимостью и формирование зоны фиброза в участках прикрепления хорды и приводить к нарушению расслабления желудочков, изменять геометрию их полостей, нарушать биомеханику и геометрию сердца. По мнению Трисветовой Е.Л. (2003г.), при наличии аномального поперечно расположенного тяжа есть турбулентный внутрисердечный кровоток, повреждающий ткани самой хорды и эндокард, что при чрезмерной физической нагрузке создает предпосылки для развития острой сердечной недостаточности [119]. Кроме этого, дополнительные хорды являются одной из возможных причин аритмий: генерация феномена re-entry; механическое растяжение миокарда в месте прикрепления хорд может привести к появлению эктопических импульсов [1; 10; 109]; места прикрепления ложных сухожилий могут выступать в роли участков с пониженной скоростью проведения импульсов либо вообще их блокировать, вызывая локальные «завихрения» в проводящей системе, способные также запустить механизм re-entry, значительно повышая риск жизнеугрожающих нарушений ритма. Продольно расположенные хорды левого желудочка чаще сочетаются с нарушениями ритма сердца по сравнению с поперечными и диагональными хордами. Ложные хорды левого желудочка встречаются при различной сердечно-сосудистой патологии: ИБС (27 - 41%), атеросклеротическом и ревматическом поражении клапанов сердца (38%) [103; 142]. Дополнительные хорды в левом желудочке могут усугублять прогноз у больных с ИБС [26; 41; 127; 152; 156]. Нарушения регионального кровотока при коротких фиброзных аномальных хордах возникают вследствие ухудшения субэндокардиального кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, формирования неполноценной диастолы, не



обеспечивающей адекватный кровоток в интрамуральных коронарных сосудах [6].

Зачастую, единичные дополнительные хорды в левом желудочке не оказывают влияние на качество жизни и прогноз, однако множественные хорды, могут вызывать электрическую нестабильность миокарда, нарушения внутрисердечной проводимости, снижение толерантности к физическим нагрузкам [10; 31; 119; 124; 163; 187; 190]. Все эти проявления значительно усиливаются при наличии других проявлений ДСТ. Лица с дополнительными хордами в левом желудочке, как и все пациенты с малыми аномалиями сердца, должны быть включены в группу риска по развитию инфекционного эндокардита, пароксизмальных нарушений ритма сердца, синкопальных состояний, образования внутрисердечных тромбов.

Клиническая значимость других малых аномалий сердца до сих пор находится на стадии активного изучения. Например, асимметрия створок трехстворчатого аортального клапана может создавать условия для возникновения турбулентного потока крови в аорте, что является одним из пусковых механизмов развития кальциноза и, в последующем, стеноза аортального клапана [3; 55; 137]. Появились сведения о распространенности диспластических синдромом и фенотипов у лиц старших возрастных групп и их связи с нарушениями сердечного ритма и склеродегенеративными поражениями аорты [187].

Сосудистый синдром является одним из проявлений аномалии СНДСТ и может быть представлен идиопатическими расширениями артерий эластического типа (аорта, легочной ствол и т.д.); бифуркационно-гемодинамическими аневризмами [232; 251]; патологической извитостью вплоть до петлеобразования; долихоэктазией локальных расширений артерий мышечного типа; асимметрией внутренних диаметров парных артерий; патологией vasa vasorum; патологической извитостью вен; уменьшением объема и скорости наполнения артериального русла; снижением венозного

тонуса и избыточным депонированием крови в периферических венах. Об этапах формирования, особенностях развития сосудистого синдрома, несмотря на то, что среди пациентов с СНДСТ он обнаруживается достаточно часто (41,8%), известно не так много [153; 175; 183].

По данным коронароангиографии, частота выявления аномалий коронарных артерий в общей популяции составляет 0,3 - 0,8% [221]. Что касается "диспластического сердца", то оно представлено следующими изменениями коронарных сосудов: топографические аномалии коронарных артерий, "мышечные мостики", аневризмы, эктазии, сдавление устьев коронарных артерий аневризмой аорты, окклюзии коронарных артерий расслаивающимся корнем аорты [22; 202; 204].

Длительное время клиническая значимость миокардиальных мостиков подвергалась сомнению. Указывалось на неподверженность артерии в зоне мостика атеросклеротическим изменениям и на отсутствие клинической симптоматики при систолическом сужении артерии, поскольку кровоснабжение миокарда осуществляется в диастолу сердца, уменьшали вероятность возникновения ишемии миокарда в случаях с такой особенностью анатомии коронарного русла [22]. Мышечные мостики (ММ) рассматривались некоторыми авторами как вариант нормы коронарной анатомии, так как большинство из них протекают бессимптомно и имеют хороший отдаленный прогноз [63]. Однако, во многих исследованиях показано, что наличие систолического сужения просвета артерии в месте ММ может вызвать нарушение коронарного кровотока [269]. Авторы обнаружили связь между наличием ММ и приступами стенокардии, частотой развития инфаркта миокарда и ВСС после значительной физической нагрузки, особенно на фоне гипертрофии миокарда ЛЖ и тахикардии [268]. Особого внимания заслуживают коронарные артерии с аневризматическими изменениями, гипоплазией, которые могут играть ключевую роль при возникновении ВСС, риск которой у данных пациентов высок [146; 268].

Рассматриваемые авторами аневризматические изменения коронарных артерий, как проявление ДСТ, привели к резкому замедлению коронарного кровотока с возможным повышенным тромбообразованием в условиях плеторического синдрома (эритроцитоза, гипергемоглобинемии, увеличения вязкости крови), что стало причиной развития острой коронарной патологии [112; 159; 217; 244; 248]. Наиболее частой причиной, вызывающей слабость сосудистой стенки, является врожденная патология соединительной ткани, снижающая прочностные свойства сосудов и превращающая их в емкостный, с формированием аневризм различной локализации [159; 165; 204]. Разрывы такого рода аневризм у лиц молодого возраста всегда являются причинами ВСС, наступление которой неожиданно, как для окружающих лиц, так и для врачей, курирующих данных пациентов [175; 279].

Некоторые исследователи полагают, что аномалии коронарных артерий могут иметь значение и в формировании ПМК. Примером является аномальное отхождение правой коронарной артерии от левого или бескоронарного аортального синуса, при котором наиболее часто встречается синдром пролапса митрального клапана. В этом случае, вероятно, минорные аномалии коронарных артерий, вызывающие локальные дискинезии левожелудочковых сегментов, преимущественно в области папиллярных мышц, что приводит к их дисфункции и пролабированию клапана [26].

Соответственно, такие изменения коронарного кровотока, это один из возможных клинически значимых феноменов, определяющих кардиальные проявления СНДСТ, в том числе ВСС. Следствием врожденных аномалий сосудистого русла могут являться нарушения регионального сердечного кровотока, которые могут быть как часто сочетающиеся с СНДСТ, так и проявлением диспластикозависимых структурно-функциональных изменений сердца или врожденных малых аномалий развития без нарушений анатомии сосудистого русла.

Аритмический синдром входит в группу синдромов, определяющих танатогенез у лиц с ДСТ. Частота встречаемости аритмии при ДСТ варьирует от 50 до 90% [109; 116; 119], среди которых чаще встречается синусовая тахикардия, наджелудочковые и ЖЭ, миграция водителя ритма по предсердиям [1; 187]. Хочется отметить, что основные механизмы нарушения ритма при ДСТ представлены нарушениями автоматизма, триггерной активностью, re-entry. Предрасполагающими факторами аритмогенеза являются: дефект внеклеточного матрикса; дисфункция миокарда левого желудочка; состояние клапанно-хордального аппарата (ПМК, дополнительные хорды левого желудочка, миксоматозная дегенерация створок, митральная регургитация); ММ; дополнительные пути проведения импульса; электролитные – гипомагниемия и гормональные – гиперпролактинемия [18; 96; 114].

Неблагоприятным видом аритмии в плане прогноза является ФП. Можно выделить две группы факторов, которые способствуют развитию данного состояния: непосредственно провоцирующие приступ аритмии и структурные изменения – особое расположение волокон соединительной ткани и проводящей системы в предсердиях и устье легочных вен [57; 147]. У пациентов с ИБС установлено наличие достоверной взаимосвязи между ФП и степенью выраженности проявлений ДСТ [57]. У пациентов в остром периоде ИМ фибрилляция предсердий достоверно чаще встречается у больных с дополнительной хордой в левом желудочке и имеет достоверную связь с высоким классом по Killip, асинергией левого желудочка [28; 123; 125].

Диспластическое сердце лежит в основе многих случаев ВСС у лиц молодого возраста. Причинами ВСС у лиц молодого возраста являются различные виды патологии миокарда и проводящей системы сердца, стеноз аорты, разрыв аорты, разрыв грудной аорты при болезни Марфана [207; 248].

В большинстве случаев механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии. Причинами развития осложнений, которые могут привести к ВСС, являются: присоединение провоцирующих факторов – психоэмоциональная и физическая нагрузка, стрессы, интоксикации, инфекционные заболевания, травмы, оперативные вмешательства [44; 127; 146]. Ведущим механизмом возникновения ВСС является фибрилляция желудочков. Раннее выявление признаков ДСТ является актуальной и социально значимой задачей для профилактики ВСС [162; 175; 179].

Пациенты с СНДСТ входят в группу высокого риска по развитию постинфарктных аневризм. Постинфарктная аневризма – это ограниченный участок истонченной рубцовой или фиброзно-мышечной ткани с выпячиванием сердечной стенки поврежденной области. Чаще всего аневризма развивается при больших трансмуральных ИМ на фоне окклюзии передней межжелудочковой ветви, с поражением передней, переднебоковой и верхушечной области [217]. Поражение межжелудочковой области и задней стенки ЛЖ значительно ускоряет развитие геометрических изменений и снижение контрактильной способности резидуальных сегментов до критического уровня. Площадь постинфарктных аневризм может составлять от 5 до 50% площади ЛЖ. Обширными считаются аневризмы, занимающие более 20% поверхности.

В связи с наличием диспластического фона данные пациенты существенно отличаются от «классических» вариантов и представляют группу высокого риска возникновения ассоциированной патологии [78; 192].

Кардиоваскулярный сосудистый синдром проявляется наличием сосудистых заболеваний нервной системы на фоне ДСТ при: дебюте болезни в детском возрасте, наличии фенотипических признаков ДСТ, выявлении аномальных вариантов строения магистральных сосудов головного, спинного

мозга и диссекция церебральных сосудов, торакального отдела аорты, что может привести к развитию в раннем возрасте ишемического инсульта спинного мозга; расслаивающей аневризмы аорты [75; 293]. При ДСТ высока частота варикозной болезни вен нижних конечностей [133; 139; 170].

Уже 20 лет назад был отмечен факт о высокой частоте встречаемости АГ (25%), которая имеет свои особенности: снижение толерантности давления в течение суток, раннее проявление ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с полиорганными проявлениями ДСТ. Причем, у молодых лиц чаще отмечается гипотония, с возрастом – преобладает АГ [29; 58; 62; 91].

У пациентов с ДСТ имеют место анатомические особенности коронарных сосудов (в 29% случаев), которые регистрируются в виде высокой частоты аномалий и пороков развития [57; 97; 108; 119]. Это является анатомической основой более раннего появления и агрессивного течения ИБС. Было доказано, что у пациентов хроническая ИБС протекает более тяжело при наличии синдрома ДСТ [36; 57; 108].

Учитывая широкую распространённость ОКС и синдрома ДСТ, в популяции они достаточно часто сочетаются. Кардиоваскулярные расстройства являются ведущей патологией, которая определяет качество и прогноз жизни, несмотря на разнообразие поражений органов и систем у лиц с ДСТ. В последнее время многочисленные данные свидетельствуют о том, что пациенты с признаками ДСТ, нередко, умирают преждевременно, в молодом, трудоспособном возрасте в результате поражения сердечно-сосудистой системы [2; 3; 25].

По данным современной литературы установлено, что сочетание ОКС и СНДСТ является актуальной проблемой практического здравоохранения.

В связи с высокой распространенностью и смертностью от ОКС на фоне СНДСТ, требуется поиск новых высокопрогностических маркеров, с помощью которых можно оценить риски развития, течение заболевания и

прогнозирования исходов, одним из них является Нсу, который по значимости развития осложнений можно сопоставить с гиперхолестеринемией и курением [34; 39; 108; 188]. Последствиями повышения уровня Нсу является развитие цитотоксического эффекта, а именно повреждение гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их сужению [118; 120; 224]. Высокий уровень Нсу увеличивает риск развития атеросклероза, ИБС, поражения сосудов головного мозга, тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, ФП, АГ и т.д. [121; 125; 144]. Несмотря на достаточный объём исследований роль Нсу остается не полностью изученной.

На основании проведенного анализа современной и зарубежной литературы отмечено наличие депрессивных расстройств у пациентов с хроническими формами ИБС и их вклад в течение заболевания, но нет детальной оценки этой проблемы у пациентов с острыми формами ИБС. Данный факт хочется отметить и в отношении Mg – много публикаций, раскрывающих вопросы относительно гипомагниемии при стабильном течении ИБС и практически их отсутствие при изучении острой коронарной патологии.

На основании вышеизложенного полагаем, что изучение данного направления в кардиологии весьма актуально на сегодняшний день и может привести к формированию новых персонализированных подходов ведения пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Данная работа была выполнена на кафедре кардиологии ФПО 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 (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, его дизайн был одобрен Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 24.12.2020 г. протокол №2). Поправок к данному протоколу РНЭК не было. От всех пациентов и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие.

Нами было проведено открытое продольное (динамическое) сравнительное и наблюдательное исследование. Стратегия исследования строилась на последовательном выполнении 4-х этапов.

**I этап.** На основании критериев включения – ОКС (ИМ или 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 подъёма сегмента ST. Диагноз ИМ и нестабильной стенокардии 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 подъёма 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 [87; 88; 167; 176].

**II этап.** На основании критериев исключения на данном этапе были отобраны пациенты, у которых нет дополнительных причин, приводящих к повышению уровня гомоцистеина. Критериями исключения из исследования были: гемодинамически значимые пороки сердца; некоронарогенные заболевания сердца; острые воспалительные и хронические заболевания (в фазе обострения и в ближайшие 3 месяца); злокачественные и доброкачественные новообразования; болезни крови; наличие СН IIБ - III стадии и III - IV ФК до развития ИМ; тяжелая печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет. 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 – оксипролин. Таким образом, диагностика СНДСТ проводилась на основании клинических рекомендаций [89].

Были сформированы группы сравнения и контроля. Данные лица были отобраны среди доноров областной станции переливания крови и на профилактических осмотрах в ООО «Профит». Всем проводились общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

Таким образом, на III этапе было сформировано 4 группы: 1 группа – 113 пациентов с ОКС и СНДСТ; 2 группа - 128 пациентов с ОКС; 3 группа (группа сравнения) - 81 пациент с СНДСТ без сердечно-сосудистой патологии; 4 группа (группа контроля) - 50 соматически здоровых лиц.

После полного завершения рандомизации 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 у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

## 2.2. Материал исследования.

### Общая характеристика групп наблюдения

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

Таблица 1 - Гендерное распределение исследуемых пациентов, n=372

Группы	Абсолютное число больных (n)	Пол		Возраст	
		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
1-я	113	70 $\chi^2=4,33$ ; df=1; p=0,038	43	48 [43; 53]	49 [44; 55] p=0,080
2-я	128	86 $\chi^2=10,22$ ; df=1; p=0,001	42	54,0 [47; 59]	56 [50; 60] p=0,372
3-я	81	51 $\chi^2=3,66$ ; df=1; p=0,056	30	48,5 [44; 52]	49 [45; 54] p=0,135
4-я	50	30 $\chi^2=1,34$ ; df=1; p=0,247	20	51,0 [45; 56]	52 [46; 56] p=0,264

*Примечание: p-уровень статистической значимости различий между пациентами мужского и женского пола.*

В таблице 2 представлена структура ОКС.

Таблица 2 – Структура ОКС, n=241

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

У пациентов 1 группы ОКС был представлен ИМ у 104 (96%) пациентов, нестабильная стенокардия у 9 (4%); во второй группе ИМ диагностирован у 108 (84%) пациентов, нестабильная стенокардия у 20 (16%) пациентов,  $p < 0,05$ .

На этапе догоспитального ведения, при удаленном расположении пациента от центра (более 120 минут), где проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), выполнялся догоспитальный тромболизис - в группе ОКС и СНДСТ подъем сегмента ST был диагностирован у 81 пациента (72%) и 17 (21%) из них получили тромболитическую терапию; в группе ОКС подъем сегмента ST был диагностирован у 50 пациентов (39%) и из них 9 (18%) пациентам был проведен тромболизис. Тромболитическую терапию проводили в комбинации с антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами на этапе транспортировки в стационар, где далее были проведены коронароангиография и ЧКВ. Далее, при наблюдении за пациентом в течение 1,5 часов после тромболитической терапии, при отсутствии снижения подъема сегмента ST менее чем на 50% от исходной, или наличии данных, которые говорили о неэффективности реперфузии, пациентам срочно проводилось ЧКВ в рамках фармакоинвазивного подхода. В группе ОКС и СНДСТ тромболизис был неэффективен у 42% пациентов, в группе ОКС - 36%, с последующим «спасительным» проведением ЧКВ. У

остальных пациентов после тромболитической терапии коронароангиография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч. Таким образом, фармакоинвазивный подход был использован у 15% первой и 8% пациентов второй групп. Первичное ЧКВ было выполнено у 85% пациентов ОКС и СНДСТ и 92% пациентов с ОКС.

При анализе субъективных жалоб, предъявляемых на момент поступления в стационар, у 91% (102) пациентов первой группы и 83% (106) пациентов второй группы отмечалась интенсивная загрудинная боль ( $\chi^2 = 0,21$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,649$ ); одышка - 72% (81) и 69% (88) ( $\chi^2 = 0,04$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,835$ ); перебои в работе сердца - 85% (96) и 71% (91) ( $\chi^2 = 0,83$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,361$ ); выраженная слабость - у 76% (86) и 69% (88) ( $\chi^2 = 0,26$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,610$ ); тошнота - 28% (31) и 29% (37) ( $\chi^2 = 0,04$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,850$ ).

В рамках исследования нами проводился анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто встречались такие факторы риска ССЗ как: ожирение, курение, избыточная масса тела, АГ, дислипидемия (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска, n=372

Часть 1

Фактор риска	ОКС и СНДСТ 1 группа (n = 113)		ОКС 2 группа (n = 128)		СНДСТ 3 группа (n = 81)		Контроль 4 группа (n = 50)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Избыточная масса тела или ожирение	33 $\chi^2$ с п. Йетса = 2,95; $df = 1$ ; $p_1 = 0,086$ ; $\chi^2 = 0,10$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,753$	29	54 $\chi^2$ с п. Йетса = 7,19; $df = 1$ ; $p_1 = 0,007^*$ ; $\chi^2 = 0,97$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,324$ ; $\chi^2 = 2,08$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,150$	42	$\chi^2$ с п. Йетса = 4,30; $df = 1$ ; $p_1 = 0,062$	32	-	-
Артериальная гипертензия	69 $\chi^2 = 0,59$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,444$	61	0 $\chi^2 = 0,10$ ; $df = 1$ ; $p_2 = 0,750$ ; $\chi^2 = 0,27$ ; $df = 1$ ; $p_3 = 0,605$	54	41	51	-	-

## Часть 2

Фактор риска	ОКС и СНДСТ 1 группа (n = 113)		ОКС 2 группа (n = 128)		СНДСТ 3 группа (n = 81)		Контроль 4 группа (n = 50)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Курение	48 $\chi^2$ с п. Йетса = 11,52; df = 1; $p_1 < 0,001^*$ ; $\chi^2 = 0,38$ ; df = 1; $p_2 = 0,536$	42	56 $\chi^2$ с п. Йетса = 12,22; df = 1; $p_1 < 0,001^*$ ; $\chi^2 = 0,56$ ; df = 1; $p_2 = 0,540$ ; $\chi^2 = 0,02$ ; df = 1; $p_3 = 0,900$	43	29 $\chi^2$ с п. Йетса = 8,45; df = 1; $p_1$ = 0,004*	36	3	5
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дислипиде- мия	96 $\chi^2 = 12,34$ ; df = 1; $p_2 < 0,001^*$ ; $\chi^2 = 1,56$ ; df = 1; $p_3 = 0,211$	85	85 $\chi^2 = 6,40$ ; df = 1; $p_2 = 0,011^*$ ; $\chi^2 = 0,10$ ; df = 1; $p_2 = 0,753$	66	28	35	-	-
Отягощенная наследствен- ность	59 $\chi^2$ с п. Йетса = 13,48; df = 1; $p_1 < 0,001^*$ ; $\chi^2 = 5,83$ ; df = 1; $p_2 = 0,016^*$ ; $\chi^2 = 2,82$ ; df = 1; $p_3 = 0,094$	52	45 $\chi^2$ с п. Йетса = 7,35; df = 1; $p_1 = 0,057$ ; $\chi^2 = 1,03$ ; df = 1; $p_2 = 0,384$	35	21	26	4	9

Примечание:  $p_1$  - значимость различий показателей по сравнению с группой контроля;  $p_2$  - значимость различий показателей по сравнению с группой СНДСТ;  $p_3$  - значимость различий показателей по сравнению с ОКС. \* - уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Избыточная масса тела или ожирение встречались наиболее часто у пациентов 2 группы и составили 42% в сравнении с пациентами 1 группы – 29%, ( $\chi^2 = 2,08$ ; df = 1;  $p = 0,150$ ). Факт курения не имел статистически значимых различий в изучаемых группах и составил 42% и 43% ( $\chi^2 = 0,02$ ; df = 1;  $p = 0,900$ ). АГ чаще диагностировалась у пациентов с ОКС с СНДСТ (в

61% случаев) в сравнении с пациентами с ОКС (54%), ( $\chi^2 = 0,27$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,605$ ).

Лечение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST электрокардиограммы и с подъёмом сегмента ST» [87; 88; 89].

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Физикальные методы обследования

Для оценки общего состояния, всем пациентам определяли: число сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление на обеих руках в положении пациента сидя, по стандартной методике. Проводили антропометрические исследования, включающие - определение общей массы тела, (измерение массы тела осуществлялось на напольных весах, на которых пациент стоял неподвижно); измерение роста (определение роста проводили с помощью ростомера: пациент вставал на площадку ростомера так, чтобы затылок, межлопаточная область, ягодицы и пятки касались вертикальной стойки, планку ростомера опускали на голову пациента, не придавливая и по нижнему краю планки на шкале определяли рост); расчет индекса массы тела (ИМТ) – индекса Кетле, который рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ .

Обязательным являлось определение коэффициентов долихостеномелии - за нижнюю часть туловища принимали расстояние от вершины лонного сочленения до пола в положении «стоя», а верхний сегмент туловища определялся как рост минус нижний сегмент. Учитывались следующие критерии долихостеномелии: отношение верхнего сегмента туловища к нижнему  $<0,86$ , размах рук/рост -  $1,05$ , отношение длина стопы: рост более  $15\%$ , отношение длина кисти: рост более  $11\%$ .

### 2.3.2. Лабораторные исследования

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимическое исследование крови: липидный спектр, глюкоза, креатинин, мочеви́на, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, С – реактивный белок, общий белок.
4. Маркер некроза миокарда (колич. определение тропонина I).
5. Коагулограмма.

### 2.3.3. Инструментальные методы обследования пациентов

#### Электрокардиография

Всем пациентам выполнялось электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе фирмы «Siemens» с анализом ритма, ЧСС, определения нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии миокарда, ишемических и рубцовых изменений, динамики изменений сегмента ST и зубца T.

#### Холтеровское мониторирование ЭКГ

Для выявления нарушений ритма и проводимости, наличия и продолжительности эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ по MicrovitMT – 101 и программы анализа MT – 200 фирмы «Schiller» (Швейцария).

#### Эхокардиография

Эхокардиографию с доплерометрией проводили на аппарате фирмы «Toshiba» (Япония) с определением базовых параметров сердечной мышцы.

#### Коронарография

Коронарография проводилась на аппарате фирмы «Philips» (Япония). При анализе результатов КАГ гемодинамически значимым считали стеноз более 70% диаметра коронарной артерии.

### 2.3.4. Специальные методы исследования

#### Определение уровня гомоцистеина в сыворотки крови

Для определения содержания уровня Hcy в образцах плазмы использовался метод иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы "Axis Homocysteine" (каталожный номер FHCY100), фирма "Axis-shield Diagnostigs Ltd", Великобритания, поставщик ЗАО «БиоХимМак» г. Москва, согласно прилагаемой к ней инструкции.

#### Определение уровня оксипролина в плазме крови

Для определения содержания уровня антител человека к коллагенам II и III типа методом ИФА (ОР в сыворотки крови) в образцах плазмы использовался метод иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы (каталожный номер SEA 808 Ge) фирмы «Иммунотэкс», г. Ставрополь, согласно прилагаемой к ней инструкции. По инструкции содержание ОР в сыворотке крови до 12,68 мкмоль/л считается физиологичным.

Появление окраски в лунках с исследуемыми образцами означало наличие антител в образце. Уровень АТ определялся в единицах оптической плотности в зависимости от показателей - менее 1,0 расценивалось как отсутствие антител к коллагенам II и III типа.

#### Диагностика степени дисплазии

Оценка степени тяжести дисплазии соединительной ткани у пациентов производилось с помощью анкеты Елыкомова В.А. и Копылова А.Н. (патент на изобретение №2665387) [66], которая состояла из 62 вопросов. Результаты оценивались по баллам (от 0 до 100): чем выше баллы, тем больше степень дисплазии соединительной ткани.

Фенотипические признаки СНДСТ у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 5.



Таблица 5 - 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
Ломкость ногтей	13	12***	3	4	8	6,4
Короткая шея	18	16**	5	6,4***	10	8
Длинная шея	12	11**	3	4***	7	5,7
Неправильная форма черепа	12	11***	4	5*	7	5,7
Нарушение роста зубов	31	27**	7	9*	15	12,1
Высокое небо	21	19***	6	7,6***	11	9
Аномалии прикуса	13	12**	4	5,1***	10	8
Низкое расположение ушей	8	7*	4	5,1***	6	5
Асимметрия ушей	5	4**	1	1,2***	4	3
Малые мочки	15	12*	4	5***	7	5,7
Приросшие мочки	16	14**	7	9***	10	8
Очень большие уши	5	4***	1	1,2***	4	3
Очень маленькие уши	4	4*	1	1,2***	3	2,4
Образование келоидных рубцов	11	10**	2	2,5***	6	5
Нарушение осанки	6	5**	1	1,2***	4	3
Варикозное расширение вен	8	7***	1	1,2*	5	4
Геморрой	7	6*	1	1,2***	4	3
Тонзиллит	13	11*	2	2,5***	7	5,7
Нефроптоз	5	4**	1	1,2***	3	2,4
Дискинезия желчевыводящих путей	19	21*	4	5,1	8	6,4
Кривые мизинцы	6	5*	2	2,5*	4	3
Короткие мизинцы	14	16*	2	2,5	4	3
Утолщение ногтевых фаланг	3	3,3**	0	0	1	0,81
4 палец короче I	7	8***	0	0	2	1,6
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
Склонность к аллергическим заб - ям	5	4	1	1,2***	4	3
Кровоточивость десен	21	24**	6	5,1*	9	7,3
Склонность к образованию синяков	11	12,4***	3	4***	7	5,7
Повышенная растяжимость кожи	4	4***	1	1,2*	2	1,6
Множественная пигментация	10	11,3***	3	4***	6	5
Сухая кожа	11	12,4**	2	2,5***	6	5
Грыжи	15	17**	1	1,2*	8	6,4
Поперечные складки на животе	10	11,3**	1	1,2*	7	5,7
Искривление носовой перегородки	18	20,3*	1	1,2***	8	6,4

Примечания: \* – значимость различий групп ОКС и СНДСТ, ОКС с показателями группы СНДС, \*\* – значимость различий показателей между ОКС и СНДСТ на фоне СНДС; \*\*\* – значимость различий показателей между ОКС и СНДСТ группами, (p<0,05).

### Определение уровня магния в сыворотке крови

Определение концентрации Mg в сыворотке крови проводили по стандартной методике, указанной в наборе для определения Mg «Симко». Исследования проводились на сертифицированном оборудовании с использованием сертифицированных тест-систем и расходных материалов.

### Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга (адаптация Т.И. Балашовой) [72]

Опросник разработан для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, для скрининга - диагностики при массовых исследованиях и в целях предварительной, доврачебной диагностики. Полное тестирование с обработкой занимает 20 - 30 минут.

Если уровень депрессии не более 50 баллов – депрессии нет; более 50 и менее 59 баллов - легкая депрессия; от 60 до 69 баллов – субдепрессивное состояние или маскированная депрессия. Истинное депрессивное состояние диагностируется при уровне депрессии более 70 баллов.

#### 2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов проводили на IBM с использованием статистической программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. и SPSS - 16.

Для проведения статистической обработки данных: 1. проводили проверку закона распределения; вычисление основных статистических характеристик; 2. определяли сходства и различия между сравниваемыми группами; определяли зависимости между сравниваемыми показателями.

С целью проверки нормальности распределения использовали несколько способов: графический – оценка графического изображения распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q - Q); проведение оценки эксцесса и асимметрии;

объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова - Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене.

Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля.

Так как в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U - критерий Манна - Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, для сравнения нескольких групп – критерий Краскела – Уоллиса. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношений шансов с 95% ДИ (ОШ; 95% ДИ).

Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r): очень слабая корреляция (0,00 – 0,45); слабая корреляция (0,46 – 0,63); средняя корреляция (0,64 – 0,77); сильная корреляция (0,78 – 0,89); очень сильная корреляция (0,9 – 1,0).

С целью оценки качества разработанного алгоритма был проведен ROC- анализ, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC).

Для выявления различий между изучаемыми явлениями использовали уровень статистической значимости p. При значении  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми, а при  $p > 0,05$  различия были статистически незначимы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОЙ,  
 ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИК И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО  
 СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ  
 НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
 СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

У пациентов с ОКС частота встречаемости СНДСТ составила 42%, что на 17% выше, чем в средней популяции – 25% [24; 36]. Хочется отметить факт, установленный в нашем исследовании: ОКС на фоне СНДСТ развивался у пациентов более молодого возраста - 48 [46; 50,5] лет, в сравнении с пациентами без дисплазии - 54 [50; 58] года,  $p < 0,05$ .

В группе исследуемых с ОКС и СНДСТ подъем сегмента ST встречался в 72% случаев, что значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе ОКС - 39%; в группе исследуемых с ОКС и СНДСТ отсутствие подъема сегмента ST имело место в 28 % случаев, в группе ОКС - 61% ( $p = 0,043$ ) - таблица 6.

Таблица 6 - Частота встречаемости подъема сегмента ST у пациентов исследуемых групп,  $n = 241$

Сегмент ST	Группа ОКС и СНДСТ ( $n = 113$ )		Группа ОКС ( $n = 128$ )	
	n	%	n	%
С подъемом сегмента ST	81	72	50	39
	$\chi^2 = 14,47;$ $df = 1; p_1 < 0,001$			
Без подъема сегмента ST	32	28	78	61
			$\chi^2 = 4,11;$ $df = 1; p_2 = 0,043$	

*Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с подгруппой пациентов без подъема сегмента ST;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий в группе пациентов с ОКС по сравнению с подгруппой пациентов с подъемом сегмента ST.*

Анализируя клиническую характеристику пациентов с ОКС в зависимости от наличия сопутствующей патологии в анамнезе, получены результаты, представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Сопутствующая патология у пациентов исследуемых групп, n=241

Нозологическая единица	Группа ОКС и СНДСТ 1 группа (n = 113)		Группа ОКС 2 группа (n = 128)	
	n	%	n	%
Стенокардия напряжения	21	18	35 $\chi^2 = 1,62; df = 1; p=0,204$	27
ИМ, перенесенный в прошлом	20 $\chi^2$ с попр. Йетса = 5,10; df = 1; p=0,024	17	8	6
Хроническая сердечная недостаточность	23 $\chi^2 = 1,55; df = 1; p=0,214$	20	17	13
Артериальная гипертензия	69	61	70 $\chi^2 = 0,27; df = 1; p=0,605$	54
Хронический бронхит	29 $\chi^2 = 1,68; df = 1; p=0,195$	25	22	17
Язвенная болезнь желудка и 12п кишки	40 $\chi^2 = 1,67; df = 1; p=0,197$	35	32	25
Хронический холецистит	40 $\chi^2 = 2,64; df = 1; p=0,105$	35	29	22

*Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКС и СНДСТ и ОКС.*

При анализе клинической характеристики в зависимости от сопутствующей патологии установлено, что у пациентов с ОКС и СНДСТ сопутствующая патология встречалась статистически значимо чаще по всем группам заболеваний.

При анализе частоты развития осложнений течения ОКС были получены результаты, представленные в таблице 8. В нашем исследовании

мы получили следующие результаты. Статистически значимые различия имелись по частоте встречаемости всех выявленных осложнений, кроме ранней постинфарктной стенокардии. Кардиогенный шок имел место, практически, у каждого 10 пациента первой группы и летально закончился в 20% случаев (2 человека), во второй группе данного осложнения не зарегистрировано. Отек легких встречался в два раза чаще у пациентов первой группы, по сравнению со второй – 15% и 7,8 % и летально закончился в 6% случаев (1 человек).

Таблица 8 - Частота встречаемости осложнений ОКС у пациентов исследуемых групп, n=241

Осложнения	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)		Группа ОКС (n = 128)	
	n	%	n	%
Кардиогенный шок	10	8,6	0	0
Отек легких	17 $\chi^2$ с п. Йетса = 2,51; df = 1; p = 0,113	15	10	7,8
Ранняя постинфарктная стенокардия	4 $\chi^2$ с п. Йетса = 0,30; df = 1; p = 0,586	3,5	2	1,9
Постинфарктная аневризма	47 $\chi^2$ с п. Йетса = 17,78; df = 1; p < 0,001	41,6	14	10,7
Синдром Дресслера	7 $\chi^2$ с п. Йетса = 3,62; df = 1; p = 0,057	6,4	1	0,9

Синдром Дресслера встречался в 6,4 % и 0,9 % случаев, соответственно. Были установлены наиболее значимые различия по частоте развития такого осложнения, как ранняя постинфарктная аневризма сердца – она формировалась в 4 раза чаще у пациентов с ОКС и СНДСТ. Хочется отметить тот факт, что у всех пациентов с постинфарктной аневризмой сердца имел место ОКС с подъёмом сегмента ST. Нами установлено, что в целом, частота развития осложнений у пациентов с ОКС и СНДСТ достоверно отличалась от осложнений ОКС – 75,2 % и 21,3 %. Таким образом, осложнения развивались в три раза чаще у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Далее мы провели оценку липидного профиля у пациентов исследуемых групп (таблица 9) - показатели липидного профиля в группе пациентов как с ОКС, так и с ОКС и СНДСТ статистически значимо отличались от группы контроля.

Таблица 9 – Показатели липидного спектра в исследуемых группах, n=291

Показатель	Группа контроля (n = 50)	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)	Kruskal Wallis test
ОХС, ммоль/л	4,35 [3,5; 4,8]	6,5 [6,2; 7,4] p <sub>1</sub> *	7,7 [6,8; 8,3] p <sub>1</sub> *; p <sub>2</sub> *	p*
ЛПНП, ммоль/л	2,25 [1,86; 2,48]	3,82 [2,53; 4,91] p <sub>1</sub> *	5,25 [4,21; 6,62] p <sub>1</sub> *; p <sub>2</sub> *	p*
ЛПВП, ммоль/л	2,71 [2,61; 2,78]	1,58 [1,33; 1,68] p <sub>1</sub> *	1,35 [1,29; 1,61] p <sub>1</sub> *; p <sub>2</sub> *	p*
Индекс атерогенности	3,35 [1,88; 3,6]	3,9 [2,25; 4,5] p <sub>1</sub> *	5,4 [2,85; 6,1] p <sub>1</sub> *; p <sub>2</sub> *	p*

Примечание: p\* - уровень статистической значимости <0,001, p<sub>1</sub> – в сравнении с группой контроль; p<sub>2</sub> – в сравнении с группой пациентов с ОКС.

Было выявлено, что уровни ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности в группе пациентов как с ОКС, так и с ОКС и СНДСТ были статистически значимо выше (p<0,001) в сравнении с группой контроля, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже (p<0,001). В группе пациентов с ОКС и СНДСТ уровни ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше (p<0,001), по сравнению с группой пациентов с ОКС, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже (p<0,001).

На основании анализа электрокардиограмм были диагностированы следующие нарушения ритма и проводимости (таблица 10). Различные нарушения ритма и проводимости чаще диагностировались у пациентов с ОКС и СНДСТ, что составило 85% (96) и всего 71% (91) пришлось на ОКС ( $\chi^2 = 0,83$ ; df = 1; p=0,361). ЖЭ встречалась в 71% случаев в первой группе и в 59% случаев во второй группе ( $\chi^2 = 0,84$ ; df = 1; p=0,359); желудочковая тахикардия в 25% и 20% ( $\chi^2 = 0,61$ ; df = 1; p=0,433); фибрилляция желудочков 2% и 0%; суправентрикулярная экстрасистолия 82% и 69% ( $\chi^2 =$

0,74;  $df = 1$ ;  $p=0,391$ ); суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия 58% и 56% ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,866$ ); фибрилляция предсердий 20% и 9% ( $\chi^2 = 4,54$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,033$ ); атриовентрикулярные блокады 11% и 6% ( $\chi^2$  с поправ. Йетса = 1,27;  $df = 1$ ;  $p=0,259$ ); синоатриальные блокады 6% и 7% ( $\chi^2$  с поправ. Йетса = 0,53;  $df = 1$ ;  $p=0,466$ ); блокады ножек пучка Гиса 15% и 8% ( $\chi^2$  с поправ. Йетса = 2,01;  $df = 1$ ;  $p=0,156$ ), соответственно.

Таблица 10 - Нарушения ритма и проводимости у пациентов исследуемых групп, n=241

Нарушения ритма и проводимости	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)		Группа ОКС (n = 128)	
	n	%	n	%
ЖЭ	80	71	75 $\chi^2 = 0,84$ ; $df = 1$ ; $p=0,359$	59
ЖТ	28	25	25 $\chi^2 = 0,61$ ; $df = 1$ ; $p=0,433$	20
ФЖ	2	2	0	0
ФП	22	20	11 $\chi^2 = 4,54$ ; $df = 1$ ; $p=0,033$	9
СВЭ	92	82	88 $\chi^2 = 0,74$ ; $df = 1$ ; $p=0,391$	69
СВПТ	65	58	71 $\chi^2 = 0,03$ ; $df = 1$ ; $p=0,866$	56
СА блокада I степени	6	6	10 $\chi^2$ с поправ. Йетса = 0,53; $df = 1$ ; $p=0,466$	8
АВ блокада I степени	12	11	7 $\chi^2$ с поправ. Йетса = 1,27; $df = 1$ ; $p=0,259$	6
БНПГ	16	15	9 $\chi^2$ с поправ. Йетса = 2,01; $df = 1$ ; $p=0,156$	7

Примечание:  $p$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с I группой.

Данные структурно-функциональных параметров сердца представлены в таблице 11 - у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ развивается дезадаптивный вариант постинфарктного ремоделирования сердца, характеризующейся преобладанием процессов дилатации полости левого



желудочка со снижением его сократительной способности над процессами гипертрофии миокарда.

Таблица 11 - Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов исследуемых групп, n=322

Показатель	Группа сравнения (n = 81)	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)	Kruskal Wallis Test
КДРЛЖ (3,7 – 5,6)	5,02 [4,97; 5,07]	5,5 [5,17; 5,63] p <sub>1</sub> <0,001	5,7 [5,2; 5,80] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 159,75$ ; df = 2; p<0,001
КСРЛЖ (2,5 – 3,6)	3,68 [3,53; 3,70]	4,0 [3,90; 4,62] p <sub>1</sub> <0,001	4,45 [3,93; 4,71] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 205,66$ ; df = 2; p<0,001
ТЗСЛЖ (0,6 – 1,1)	0,94 [0,82; 1,10]	0,96 [0,91; 1,2] p <sub>1</sub> = 0,712	0,93 [0,87; 1,1] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 38,51$ ; df = 2; p<0,001
ТМЖП (0,6 – 1,1)	0,95 [0,87; 1,10] p <sub>1</sub> <0,001	1,0 [1; 1,05] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,94 [0,88; 1,10]	$\chi^2 = 239,58$ ; df = 2; p<0,001
ФВ ЛЖ более 50%	55,70 [53,1; 61,1]	47,70 [44,91; 55,3] p <sub>1</sub> <0,001	41,10 [34,13; 44,5] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 68,01$ ; df = 2; p<0,001
ЛП (1,9 – 4,0)	3,91 [3,75; 4,00]	4,27 [4,21; 4,35] p <sub>1</sub> <0,001	4,28 [3,91; 4,53] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 54,54$ ; df = 2; p<0,001
ПЖ до 3,2	2,16 [2,08; 2,21]	2,23 [2,18; 2,35] p <sub>1</sub> <0,001	2,17 [2,08; 2,29] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	$\chi^2 = 70,41$ ; df = 2; p<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень статистической значимости различий с группой контроля; p<sub>2</sub> - уровень статистической значимости различий с группой пациентов с ОКС без СНДСТ.

Также, при проведении эхокардиоскопии установлено (рисунок 1): пролапс митрального клапана 1 степени имел место у 55 пациентов (49%), 2 степени - у 40 (35%), 3 степени – 18 (16%) пациентов ОКС и СНДСТ; у пациентов с ОКС - пролапс митрального клапана 1 степени диагностирован у 52 (10%) пациентов ( $\chi^2 = 24,70$ ; df = 1; p<0,001), 2 степени – у 6 (5%) ( $\chi^2$  с попр. Йетса = 23,33; df = 1; p<0,001). Наличие дополнительных хорд в левом желудочке диагностировано у 52 пациентов (46%) ОКС и СНДСТ и у 7 (6%) пациентов с ОКС ( $\chi^2$  с попр. Йетса = 30,94; df = 1; p<0,001).

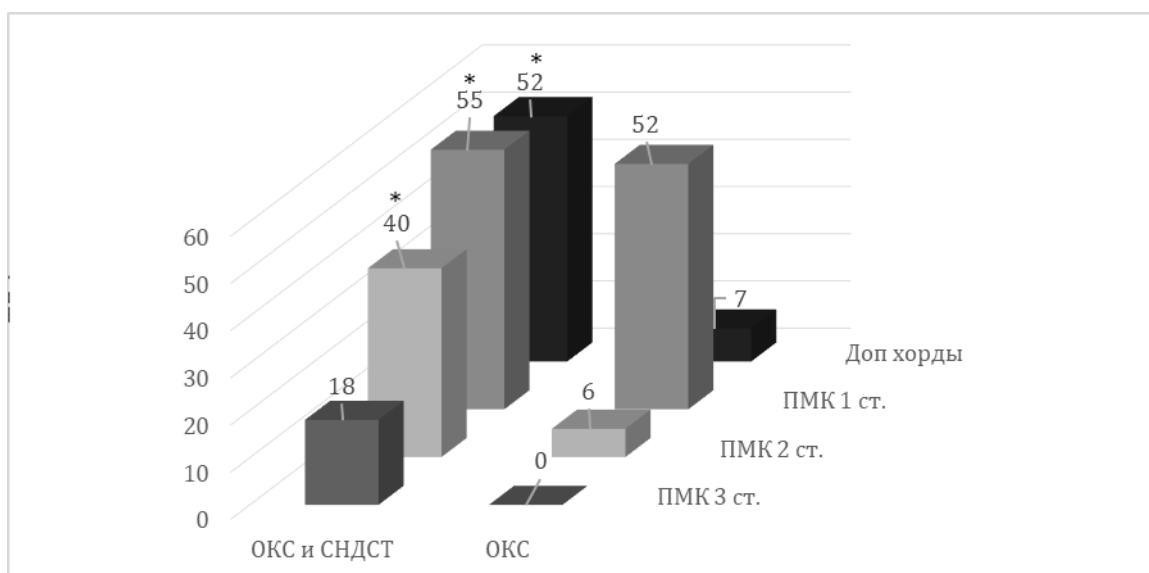


Рисунок 1 - Данные эхокардиоскопии у пациентов исследуемых групп.

Примечание:  $p^*$  – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с ОКС.

При выполнении коронароангиографии (рисунок 2) у пациентов группы ОКС и СНДСТ диагностированы следующие анатомические особенности коронарных сосудов – у 44 пациентов (39%) патологические отхождения огибающей артерии (ПООА), 25 пациентов (22%) - гипоплазия коронарных артерий (ГКА), 29 пациентов (26%) - аномалии расположения коронарных артерий с наличием «мышечных мостиков» (ММ).

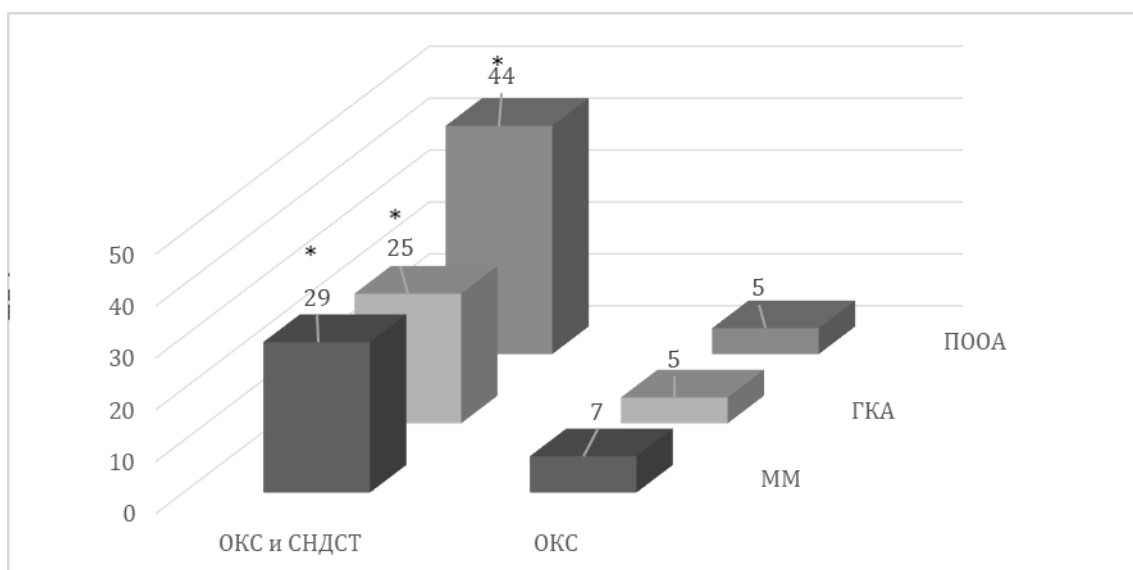


Рисунок 2 - Данные коронароангиографии у пациентов исследуемых групп

Примечание:  $p^*$  – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с ОКС.

Среди пациентов группы с ОКС получены следующие результаты: ПООА у 7 пациентов (6%) ( $\chi^2$  с попра. Йетса = 24,71; df = 1; p<0,001), ГКА у 5 пациентов (4%) ( $\chi^2$  с попра. Йетса = 12,76; df = 1; p<0,001), аномалии расположения коронарных артерий с наличием ММ у 5 пациентов (4%) ( $\chi^2$  с попра. Йетса = 16,09; df = 1; p<0,001).

По данным литературы пациенты с СНДСТ входят в группу повышенного психологического риска, которая представлена: сниженной субъективной оценкой собственных возможностей, высоким уровнем претензий, эмоциональной неустойчивостью, тревожностью и развитием депрессий. По мнению большинства исследователей, психологический феномен, у данных пациентов, носит вторичный характер на фоне прогрессирующего течения СНДСТ [123]. Кроме этого, сам ОКС, который имеет место у пациентов в нашем исследовании, увеличивает частоту развития депрессивного синдрома и уровень тревожности [134].

Мы изучили и проанализировали частоту встречаемости депрессивного синдрома у пациентов исследуемых групп (рисунок 3).

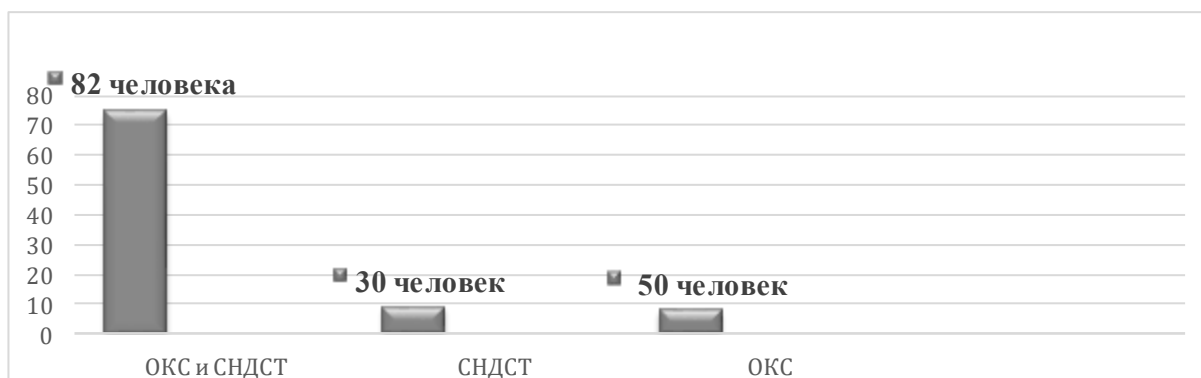


Рисунок 3 - Частота встречаемости депрессивного синдрома у изучаемых групп пациентов

*Примечание - достоверность различий показателей между 1 и 2, 3 группами, (p<0,05).*

Таким образом, среди пациентов с ОКС и СНДСТ частота встречаемости депрессии составила 72%, в группе пациентов с ОКС – 39%, а в группе сравнения 37%.

По данным таблицы 12, в группе пациентов с ОКС и СНДСТ было выявлено статистически значимое превалирование количества пациентов с депрессией по сравнению с группой пациентов с СНДСТ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 12 - Частота встречаемости депрессии у пациентов исследуемых групп,  $n = 241$

Группа СНДСТ (n = 81)		Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)	
Нет депрессии	Есть депрессия	Нет депрессии	Есть депрессия
51 (66%)	30 (37%) $\chi^2 = 30,44$ ; df = 1; $p_1 < 0,001$	31 (28%) $\chi^2 = 8,10$ ; df = 1; $p_2 = 0,004$	82 (72%) $\chi^2 = 0,58$ ; df = 1; $p_1 = 0,045$ . $\chi^2 = 16,98$ ; df = 1; $p_2 < 0,001$

*Примечание:  $p_1$  - уровень статистической значимости различий в группе пациентов с СНДСТ с депрессией и без депрессии, и в группе пациентов с ОКС и СНДСТ с депрессией и без депрессии;  
 $p_2$  - уровень статистической значимости различий между группами пациентов с СНДСТ и с ОКС на фоне СНДСТ с депрессией и без депрессии*

При изучении частоты встречаемости депрессии у пациентов с СНДСТ в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани получены данные, которые представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Частота встречаемости депрессии у пациентов в исследуемых группах в зависимости от степени тяжести СНДСТ,  $n = 194$

Показатель	Группа СНДСТ (n = 81)			Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)		
	1 степень n = 15	2 степень n = 35	3 степень n = 31	1 степень n = 17	2 степень n = 54	3 степень n = 42
Депрессия (n) %	-	12 (34%)	18 (58%) $\chi^2$ с п. Йетса = 0,02; df = 1; $p_1 = 0,898$	4 (23%)	38 (70%) $\chi^2$ с п. Йетса = 4,20; df = 1; $p_2 = 0,040$	40 (95%) $\chi^2$ с п. Йетса = 12,66; df = 1; $p_1 < 0,001$ ; $\chi^2 = 8,53$ ; df = 1; $p = 0,006$

*Примечание:  $p_1$  – между 2 и 3 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с СНДСТ;  $p_2$  – по сравнению с 1 степенью тяжести в группе пациентов с ОКС и СНДСТ;  $p_3$  – между 2 и 3 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ.*

В группе пациентов с ОКС и СНДСТ при 3 степени тяжести клинической выраженности синдрома дисплазии депрессия диагностирована в 95%; у пациентов со 2 степенью – 70%; при 1 степени – 23%,  $p < 0,05$ .

В группе пациентов с СНДСТ при третьей степени тяжести клинической выраженности синдрома дисплазии депрессия имела место у 58% пациентов, при второй степени – 34%,  $p < 0,05$ . При первой степени дисплазии соединительной ткани депрессия не диагностирована.

При анализе субъективных жалоб, предъявляемых на момент поступления в стационар, оказалось, что больше жалоб предъявляли пациенты с депрессией, нежели при её отсутствии: интенсивная загрудинная боль - 100% и 92%; перебои в работе сердца – 94% и 73%; слабость – 83% и 72%; чувство «страха смерти» - 100% и 81%, одышка – 83% и 65%, соответственно.

Далее нами был проведен расчет рисков развития депрессии у всех обследуемых пациентов в зависимости от степени тяжести дисплазии. В группе пациентов с СНДСТ: абсолютный риск развития депрессии у пациентов в группе с СНДСТ при 3 степени тяжести составил 0,16 (16%), в группе пациентов с СНДСТ при 2 степени тяжести – 0,06 (6%). Повышение абсолютного риска развития депрессии в группе пациентов с СНДСТ при 3 степени тяжести составило 0,05 [95% ДИ 0,168; 0,262] (5%). Значение ДИ менее 0, указывает на отсутствие статистически значимого увеличения абсолютного риска депрессии в группе пациентов с СНДСТ при 3 степени тяжести дисплазии соединительной ткани. Значение относительного риска развития депрессии в группе пациентов с СНДСТ при 3 степени тяжести относительно группы пациентов с СНДСТ при 2 степени тяжести составило 1,41 [95 % ДИ 1,14; 3,11]. Значение данного риска свидетельствует о наличии прямой связи между степенью тяжести дисплазии и вероятностью развития

депрессии. Также, на статистически значимое увеличение риска развития депрессии в группе пациентов с СНДСТ при 3 степени тяжести указывало значение ДИ и значение относительного риска более 1. Отношение шансов развития депрессии в группе пациентов с СНДСТ при 3 степени тяжести относительно группы пациентов с СНДСТ при 2 степени тяжести составило 1,49 [95 % ДИ 0,52; 1,85]. То есть, было выявлено статистически значимое увеличение риска развития депрессии при 3 степени тяжести СНДСТ.

В группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ: абсолютный риск развития депрессии у пациентов при 3 степени тяжести дисплазии составил 0,94 (94%), в группе пациентов при 2 степени тяжести – 0,39 (39%). Повышение абсолютного риска развития депрессии составило 0,55 [95% ДИ 0,35; 0,76] (55%) и было статистически значимым. Значение относительного риска развития депрессии у пациентов при 3 степени тяжести относительно группы пациентов при 2 степени тяжести дисплазии составило 2,43 [95% ДИ 1,98; 2,55]. Значение данного риска свидетельствует о наличии прямой связи между степенью тяжести ДСТ и вероятностью развития депрессии. Значение ДИ более 1 и повышение относительного риска больше 1 (а именно – 1,43), также указывает на статистически значимое увеличение риска развития депрессии в группе пациентов при 3 степени тяжести дисплазии. Отношение шансов развития депрессии у пациентов при 3 степени тяжести относительно группы пациентов при 2 степени тяжести дисплазии составило 25,23 [95% ДИ 10,84; 30,99], (ДИ более 1). Таким образом, было установлено статистически значимое увеличение риска развития депрессии при ОКС на фоне СНДСТ при 3 степени тяжести дисплазии.

При сравнении группы пациентов с СНДСТ и с ОКС и СНДСТ: абсолютный риск развития депрессии у пациентов с ОКС и СНДСТ составил 0,54 (54%), а в группе пациентов с СНДСТ – 0,11 (11%). Повышение абсолютного риска развития депрессии составило 0,43 [95 % ДИ 0,15; 0,70]. Различия по изучаемому признаку следует считать статистически значимыми

вследствие того, что ДИ не включает 0. Значение относительного риска развития депрессии в группе пациентов с ОКС и СНДСТ относительно группы пациентов с СНДСТ составило 4,86 [95 % ДИ 3,69; 6,02]. Данный риск является высоким вследствие того, что превышает 2,5. Так как ДИ больше 1 и повышение относительного риска больше 1 (а именно – 3,86), то это указывает на статистически значимое увеличение риска развития депрессии у пациентов с ОКС и СНДСТ. Отношение шансов развития депрессии в группе пациентов с ОКС с СНДСТ относительно группы пациентов с СНДСТ составило 9,38 [95% ДИ 6,87; 12,35]. Исходя из этого, в ходе исследования установлено статистически значимое увеличение риска развития депрессии при ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов только с СНДСТ.

Таким образом, выявлена ассоциация увеличения риска развития депрессии в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани. Кроме того, было установлено увеличение абсолютного и относительного риска, а также увеличение отношения шансов развития депрессии при ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов, имеющих только дисплазию соединительной ткани.

Таким образом, обобщая информацию, изложенную в данной главе, хочется отметить следующее:

- установлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом недифференцированная дисплазия соединительной ткани была диагностирована у 42%;

- особенностями ОКС на фоне дисплазии является то, что он развивался на 6 лет раньше, чаще протекал с подъемом сегмента ST, имел выраженный коморбидный фон и осложненное течение, чем у пациентов без дисплазии;

- психологической особенностью пациентов с СНДСТ и ОКС является высокая частота развития депрессии. У пациентов с ОКС и СНДСТ частота



встречаемости депрессии составила 72%, в группе пациентов с ОКС – 39%, в группе сравнения 37%.

ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ  
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ  
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Изучая уровень Нсу сыворотки крови, мы получили результаты, представленные в таблице 14.

Таблица 14 - Частота встречаемости нормогомоцистеинемии и гипергомоцистеинемии, n=372

Группа	Пациенты с нормальным уровнем Нсу, n (%)	Пациенты с повышенным уровнем Нсу, n (%)
ОКС и СНДСТ (n = 113)	13 (12%) $\chi^2=43,67$ ; df=1; $p_2<0,001$ ; $\chi^2=6,87$ ; df=1; $p_4=0,009$	100 (88%) $\chi^2=47,21$ ; df=1; $p_1<0,001$ ; $\chi^2=10,35$ ; df=1; $p_5=0,001$ ; $\chi^2=1,04$ ; df=1; $p_6=0,307$
ОКС (n = 128)	36 (28%) $\chi^2=22,25$ ; df=1; $p_2<0,001$	92 (72%) $\chi^2=16,69$ ; df=1; $p_1<0,001$ ; $\chi^2=10,25$ ; df=1; $p_5=0,008$
СНДСТ (n = 81)	61 (75 %) $\chi^2=18,79$ ; df=1; $p_1<0,001$ ; $\chi^2=0,46$ ; df=1; $p_2=0,498$ ; $\chi^2=61,64$ ; df=1; $p_3<0,001$	20 (25%)
Контрольная группа (n = 50)	50 (100%)	-

*Примечание:  $p_1$ -уровень статистической значимости различий между пациентами с нормальным и повышенным уровнем Нсу в соответствующих группах пациентов;  $p_2$ -уровень статистической значимости различий в группе пациентов с нормальным уровнем Нсу по сравнению с контрольной группой;  $p_3$ -уровень статистической значимости различий в группе пациентов с нормальным уровнем Нсу по сравнению с группой пациентов с ОКС;  $p_4$ -уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНДСТ;  $p_5$ -уровень статистической значимости различий в группе пациентов с повышенным уровнем Нсу по сравнению с группой пациентов с СНДСТ;  $p_6$ -уровень статистической значимости различий в группе пациентов с повышенным уровнем Нсу по сравнению с группой пациентов с ОКС.*

Таким образом, у пациентов с ОКС и СНДСТ повышение уровня Нсу отмечалось значительно чаще, а именно в 88% случаев, чем у пациентов с ОКС, где количество пациентов с высоким уровнем Нсу составило 72% и в группе с СНДСТ 25%.

При анализе уровня Нсу у пациентов исследуемых групп мы получили результаты, представленные на рисунке 4.

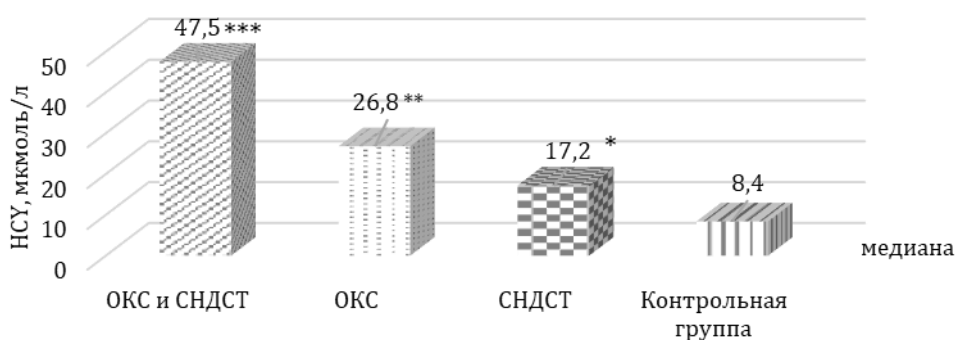


Рисунок 4 – Уровень гомоцистеина в исследуемых группах (мкмоль/л)

*Примечание: p\* – статистически значимые различия по сравнению с группой контроль; p\*\* – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с СНДСТ, p\*\*\* – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с ОКС.*

У пациентов с ОКС и СНДСТ Нсу достигал уровня 47,5 [45,4; 69,6] мкмоль/л, при ОКС – 26,8 [18,1; 35,5] мкмоль/л,  $p < 0,001$ . В третьей группе данный показатель составил 17,2 [13,1; 21,3] мкмоль/л, что имеет статистически значимые различия от 1 и 2 групп ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). В контрольной группе уровень Нсу - 8,4 [5,8; 11] мкмоль/л,  $p < 0,001$  в сравнении с 1, 2 и 3 группами. Таким образом, при сочетании ОКС и СНДСТ наблюдалось наибольшее повышение уровня Нсу в плазме крови по сравнению, как с контрольной группой, так и с пациентами ОКС.

Далее был проведен анализ уровня Нсу у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в

зависимости от наличия СНДСТ (таблица 15). В процессе статистического анализа полученных данных, нами установлено, что в группе пациентов с ОКСбпST значения медианы уровня Hcy составило 20,8 мкмоль/л при интерпроцентильных размахах [13; 27,7]. В группе пациентов с ОКСбпST с СНДСТ значение медианы уровня Hcy составило 33,3 [21,3; 35,8] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ОКСбпST без СНДСТ ( $p < 0,001$ ). У пациентов в группе с ОКСпST значение медианы уровня Hcy составило 26,7 мкмоль/л [19,3; 32,1], что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ОКСбпST ( $p < 0,001$ ). У пациентов в группе с ОКСпST и СНДСТ значение медианы уровня Hcy составило 49,2 [34,7; 54,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ОКСпST, и статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ОКСбпST с СНДСТ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 15 - Уровень Hcy у пациентов ОКСбпST и ОКСпST в зависимости от наличия СНДСТ, n=241

Показатель	Группа ОКСбпST (n = 46)	Группа ОКСбпST и СНДСТ (n = 39)	Группа ОКСпST (n = 82)	Группа ОКСпST и СНДСТ (n = 74)
Hcy, мкмоль/л	20,8 [13; 27,7]	33,3 [21,3; 35,8] $p_1 < 0,001$	26,7 [19,3; 32,1] $p_2 < 0,001$	49,2 [34,7; 54,3] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

*Примечание:*  $p_1$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКСбпST с группой пациентов с ОКСбпST и СНДСТ и между группой пациентов с ОКСпST с группой пациентов с ОКСпST и СНДСТ;  $p_2$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКСбпST с группой пациентов с ОКСпST и между группой пациентов с ОКСбпST и СНДСТ с группой пациентов с ОКСпST и СНДСТ. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 104,846$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,0001$ .

Исходя из полученных результатов, очевидно, что наибольшее повышение уровня Hcy наблюдалось у пациентов с ОКСпST и СНДСТ, что имело статистически значимые различия с пациентами остальных групп – процесс метилирования Hcy у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST при СНДСТ нарушен и приводит к развитию гипергомоцистеинемии, но и тяжесть течения ОКС оказывает негативное

влияние, усугубляя гипергомоцистеинемию: течение ОКСпСТ приводит к наиболее значимым нарушениям окислительно-восстановительных процессов, приводя к более значительному нарастанию уровня Нсу.

Нами были изучены и проанализированы уровни Нсу у пациентов при осложненном и неосложненном течении ОКС в зависимости от наличия СНДСТ (таблица 16).

Таблица 16 - Уровень Нсу у пациентов при неосложненном и осложненном течении ОКС у пациентов исследуемых групп, n=241

Показатель	Группа с неосложненным течением ОКС (n = 101)	Группа с осложненным течением ОКС (n = 27)	Группа с неосложненным течением ОКС и СНДСТ (n = 28)	Группа с осложненным течением ОКС и СНДСТ (n = 85)
Нсу, мкмоль/л	21,3 [17; 27,5]	25,7 [19,4; 32,1] $p_1 < 0,001$	33,1 [17,3; 36,3] $p_2 < 0,001$	51,8 [27,3; 54,1] $p_1 < 0,001, p_3 < 0,001$

*Примечание:  $p_1$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с осложненным течением ОКС с группой пациентов с неосложненным течением ОКС и между группой пациентов с осложненным течением ОКС и СНДСТ с группой пациентов с неосложненным течением ОКС и СНДСТ;  $p_2$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с неосложненным течением ОКС и СНДСТ с группой пациентов с неосложненным течением ОКС;  $p_3$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с осложненным течением ОКС и СНДСТ с группой пациентов с осложненным течением ОКС. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 151,947$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,0001$ .*

У пациентов с неосложненным течением ОКС значение медианы уровня Нсу составило 21,3 [17; 27,5] мкмоль/л. В группе пациентов с осложненным течением ОКС значение медианы уровня Нсу составило 25,7 [19,4; 32,1] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с неосложненным течением ОКС ( $p < 0,001$ ). Значение медианы уровня Нсу в группе пациентов с неосложненным течением ОКС и СНДС составило 33,1 [17,3; 36,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением ОКС ( $p < 0,001$ ). У пациентов с осложненным течением ОКС и СНДСТ значение медианы уровня Нсу составило 51,8 [27,3; 54,1] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с неосложненным течением

ОКС и, также, статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с осложненным течением ОКС ( $p < 0,001$ ).

Нами выявлены статистически значимые различия уровня Нсу в группе пациентов с ОКС и кардиогенным шоком, отёком лёгких и пациентами с аналогичными осложнениями в группе с ОКС на фоне СНДСТ (критерий Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 18,974$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ). В группе пациентов с ОКС и СНДСТ осложненным кардиогенным шоком уровень Нсу достигал 54,3 мкмоль/л при интерперцентильных размахах [37,7; 56,1] мкмоль/л, что было статистически значимо выше в сравнении с подгруппой пациентов с отёком лёгких 49,4 мкмоль/л [33,2; 52,1] мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОКС и отеком лёгких уровень Нсу составил 27,2 мкмоль/л [22,5; 34,7], что статистически значимо отличалось от показателей группы с ОКС и СНДСТ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в группе пациентов с осложненным течением ОКС и СНДСТ регистрировались самые высокие уровни Нсу в плазме крови по сравнению с остальными группами пациентов. По нашему мнению, это связано с тем, что ОКС на фоне СНДСТ с осложнениями чаще имел место у пациентов с тяжелой степенью дисплазии, что приводило к наиболее высокому уровню Нсу.

Далее мы рассмотрели содержание оксипролина у пациентов исследуемых групп (таблица 17) и его связь с Нсу.

Таблица 17 - Уровни Нсу и ОР у пациентов исследуемых групп,  $n=291$

Показатель	Группа контроля ( $n = 50$ )	Группа ОКС ( $n = 128$ )	Группа ОКС и СНДСТ ( $n = 113$ )	Kruskal Wallis test
Нсу, мкмоль/л	8,4 [5,8; 11]	26,8 [18; 35,5] $p_1 < 0,001$	47,5 [45,4; 69,6] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 162,77$ ; $df = 2$ ; $p < 0,0001$
ОР, мкмоль/л	8,3 [1,6; 12,3]	18,3 [13,8; 25,0] $p_1 < 0,001$	48,9 [37,5; 59,4] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 249,41$ ; $df = 2$ ; $p < 0,0001$

Примечание:  $p^*$  - уровень статистической значимости  $< 0,001$ ,  $p_1$  – в сравнении с группой контроль;  $p_2$  – в сравнении с группой пациентов с ОКС.

Как видно из данных таблицы, уровни изучаемых показателей у пациентов как с ОКС, так и у пациентов с ОКС и СНДСТ статистически значимо отличались от группы контроля.

Далее был проведен корреляционный анализ и получены следующие результаты: установлено наличие прямой очень сильной связи между уровнем Нсу и содержанием ОР в группе ОКС и СНДСТ  $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$  и прямой связи средней силы в группе ОКС  $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ . Этому можно дать следующее объяснение – ОР, как продукт деградации коллагена, ухудшает всасывание Mg, при этом происходит замедление восстановления гомоцистеина в метионин и, как следствие, развитие гипергомоцистеинемии.

При изучении уровня Нсу у пациентов с СНДСТ в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани были получены следующие результаты (таблица 18). В группе пациентов с СНДСТ самый высокий уровень Нсу был выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ( $p < 0,001$ ), однако статистически сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ( $p = 0,08$ ).

Среди пациентов с ОКС и СНДСТ самый высокий уровень Нсу был также выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше в сравнении с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ( $p < 0,001$ ), но сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ( $p = 0,49$ ).

Таблица 18 - Уровень Нсу в зависимости от степени тяжести СНДСТ, n=194

Показатель	Группа с СНДСТ (n = 81)			Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)		
	1 степень n = 15 (18,5%)	2 степень n = 35 (43,2%)	3 степень n = 31 (38,3%)	1 степень n = 17 (15,1%)	2 степень n = 54 (48,3%)	3 степень n = 42 (36,6%)

Нсу МКМОЛЬ/ л	16,9 [13,1; 19]	18,7 [14,5; 21,5] $p_1 = 0,001$	20,3 [16,4; 23,5] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,082$	31,3 [18,5; 48,5] $p_3 < 0,001$	42,7 [27,1; 56,4] $p_1 < 0,001$ ; $p_4 < 0,001$	48,8 [33,3; 67] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 = 0,499$ ; $p_5 < 0,001$
---------------------	--------------------	---------------------------------------	--	--	---	---

*Примечание:  $p_1$  – между 1 и 2 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах пациентов;  $p_2$  – между 2 и 3 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах пациентов;  $p_3$  – между 1 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ;  $p_4$  – между 2 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ;  $p_5$  – между 3 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ.*

При этом, как при сравнении подгрупп пациентов с 1 степенью тяжести дисплазии при СНДСТ без ОКС и 1 степенью тяжести дисплазии при ОКС и СНДСТ ( $p < 0,001$ ), со 2 степенью тяжести дисплазии при СНДСТ без ОКС и 2 степенью тяжести дисплазии при ОКС на фоне СНДСТ ( $p < 0,001$ ), так и с 3 степенью тяжести дисплазии при СНДСТ без ОКС и 3 степенью тяжести дисплазии при ОКС на фоне СНДСТ были выявлены статистически значимые различия. При проведении корреляционного анализа в группе с СНДСТ установлены прямые сильные значимые связи между Нсу и 3 степенью тяжести дисплазии  $r = 0,89$ ; а в группе с ОКС и СНДСТ эта связь была прямой значимой очень сильной  $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ .

В нашем исследовании, при проведении корреляционного анализа между нарушениями ритма и уровнем гомоцистеина:

- установлена прямая связь средней силы между Нсу и ЖЭ у пациентов в группе с ОКС  $r = 0,75$ , в группе с ОКС и СНДСТ сила связи была очень сильной  $r = 0,9$ ; в обоих случаях связи значимые,  $p < 0,001$ ;

- установлена прямая связь средней силы между Нсу и СВЭ в группе с ОКС  $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ , в группе ОКС и СНДСТ сила связи была очень сильной  $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ;



- установлена прямая значимая связь средней силы между Нсу и ЖТ в группе с ОКС  $r = 0,77$ , в группе ОКС и СНДСТ сила связи сильная  $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ;

- установлена прямая слабая связь между Нсу и ФП в группе пациентов с ОКС  $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ , в группе ОКС и СНДСТ сильная связь  $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ .

Таким образом, наши данные совпадают с мнением большинства исследователей - в основе всех корреляционных связей лежит синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, приводящий к развитию гипергомоцистеинемии в рамках ОКС, лежащей в основе множественных нарушений ритма из-за цитотоксического воздействия на проводящую систему сердца.

Далее приводятся результаты корреляционного анализа между уровнем Нсу и показателями липидного профиля (таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционные связи между уровнем Нсу и показателями липидного профиля у пациентов исследуемых групп,  $n=241$

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)
ОХС	$r = 0,82, p^*$	$r = 0,88, p^*$
ЛПНП	$r = 0,86, p^*$	$r = 0,91, p^*$
ЛПВП	$r = -0,71, p^*$	$r = -0,78, p^*$
Индекс атерогенности	$r = 0,88, p^*$	$r = 0,94, p^*$

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

Между уровнем Нсу и показателями липидного профиля были выявлены статистически значимые связи. В группе пациентов с ОКС между уровнем Нсу и ОХС была выявлена прямая сильная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ отмечалось усиление этой связи.

Сравнивая корреляционные связи между уровнем Нсу и ЛПНП в группе пациентов как с ОКС, так и в группе пациентов с ОКС и СНДСТ была выявлена прямая взаимосвязь, однако, у пациентов с ОКС взаимосвязь была сильная, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ - очень сильная.

Были определены обратные связи между уровнем Нсу и ЛПВП: в группе пациентов с ОКС связь была средней силы, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ связь была сильной.

Между уровнем Нсу и индексом атерогенности была установлена прямая взаимосвязь, при этом в группе пациентов с ОКС связь была сильной, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ – очень сильной. Этому можно дать следующее объяснение – гомоцистеин в высоких концентрациях приводит к ускорению развития атеросклероза: происходит повреждение интимы артерий, на которой фиксируются холестерин и кальций, формируя атеросклеротическую бляшку, сосуд сужается и при появлении нестабильности бляшки может развиваться ОКС.

Далее в ходе исследования проведен корреляционный анализ между уровнем Нсу и структурно-функциональными параметрами сердца среди исследуемых групп пациентов (таблица 20).

Таблица 20 - Корреляционные связи между уровнем Нсу и структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов исследуемых групп, n=241

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ(n = 113)
КДРЛЖ	r = 0,81, p<0,001	r = 0,94, p<0,001
КСРЛЖ	r = 0,79, p<0,001	r = 0,93, p<0,001
ТЗСЛЖ	r = 0,77, p<0,001	r = 0,91, p<0,001
ТМЖП	r = 0,85, p<0,001	r = 0,92, p<0,001
ФВ ЛЖ	r = - 0,75, p<0,001	r = - 0,88, p<0,001
ЛП	r = 0,72, p<0,001	r = 0,85, p<0,001
ПЖ	r = 0,81, p<0,001	r = 0,93, p<0,001

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

При сопоставлении уровня Нсу со структурно-функциональными параметрами сердца в группе пациентов как с ОКС, так и с ОКС и СНДСТ были выявлены статистически значимые корреляционные связи.

Так, в группе пациентов с ОКС между уровнем Нсу и КДРЛЖ была выявлена сильная корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ - очень сильная связь. При проведении корреляционного анализа между Нсу и КСРЛЖ среди пациентов с ОКС была установлена сильная корреляционная связь, а среди пациентов с ОКС и СНДСТ связь была очень сильная. При оценке корреляционной связи между Нсу и ТЗСЛЖ в группе пациентов с ОКС была выявлена положительная сильная корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ обнаружена положительная очень сильная корреляционная связь. Между уровнем Нсу и ТМЖП в группе пациентов с ОКС была выявлена положительная сильная корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ положительная очень сильная корреляционная связь. Между уровнем Нсу и ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС была установлена сильная отрицательная корреляционная связь, а у пациентов с ОКС и СНДСТ связь была отрицательной и очень сильной. При оценке корреляционных связей между уровнем Нсу и ЛП; Нсу и ПЖ в группе пациентов с ОКС была выявлена сильная корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ обнаружена очень сильная корреляционная связь.

При оценке уровня Нсу у пациентов с депрессией получены результаты, представленные в таблице 21.

Таблица 21 - Уровень Нсу у пациентов с депрессией в исследуемых группах, n = 322

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)	Группа СНДСТ (n = 81)
Депрессия	50 человек (39%)	82 человек (72%)	30 человек (37%)
Нсу, мкмоль/л	32 [25,1; 37,5] p <sub>1</sub> <0,001	46,8 [38,7; 54,7] p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	16,9 [10,8; 28,7]

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с группой пациентов с СНДСТ; p<sub>2</sub> – между группой пациентов с ОКС и группой пациентов с ОКС и СНДСТ.

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 группой пациентов с СНДСТ ( $p < 0,001$ ), так и с группой пациентов с ОКС без СНДСТ ( $p < 0,001$ ). Это может иметь следующее объяснение, Нсу обладает проатерогенным и протромботическим эффектами, что приводит к повышению риска развития цереброваскулярных заболеваний и может оказывать прямое нейротоксическое действие.

Таким образом, обобщая информацию, изложенную в данной главе, хочется отметить следующее:

- высокий уровень Нсу встречался в 88 % случаев у пациентов с ОКС и СНДСТ. В группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТпСТ уровень Нсу был статистически значимо выше по сравнению как с группой пациентов с ОКС на фоне СНДСТбпСТ, так и с группой пациентов с ОКСпСТ без СНДСТ;

- статистически значимо наиболее высокое значение уровня Нсу у пациентов как с осложненным, так и с неосложненным течением ОКС наблюдалось в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ по сравнению с группой пациентов с ОКС без СНДСТ. Самый высокий уровень Нсу установлен среди пациентов с кардиогенным шоком при ОКС на фоне СНДСТ и составил 54,3 [37,7; 56,1] мкмоль/л;

- в группе пациентов ОКС и СНДСТ были определены статистически значимые изменения уровней Нсу, Mg, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности в сравнении с группой ОКС;

- установлено наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнем Нсу и структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов как в группе с ОКС, так и в группе с ОКС и СНДСТ, однако сила корреляционной связи была выше у пациентов в группе с ОКС на фоне СНДСТ.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАГНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО  
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ  
ТКАНИ

В ходе проведенного исследования нами получены следующие результаты: у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ гипомagneмиемия имела место в 91% случаев и в 52 % случаев у пациентов с ОКС.

Как видно из таблицы 22, содержание Mg в сыворотке крови в группе пациентов с ОКС и СНДСТ составило 0,63 при интерперцентильных размахах 0,51 и 0,77 ммоль/л, что было статистически значимо ниже как по сравнению с контрольной группой, с группой пациентов с ОКС, так и с группой сравнения ( $p < 0,001$ , соответственно).

Таблица 22 - Уровень Mg у пациентов в исследуемых группах,  $n = 372$

Показатель	Группа ОКС (1 группа) $n = 128$	Группа ОКС и СНДСТ (2 группа) $n = 113$	Группа сравнения (3 группа) $n = 81$	Контрольная группа (4 группа) $n = 50$
Mg, ммоль/л	0,82 [0,75; 0,89] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$	0,63 [0,51; 0,77] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$ ; $p_3 < 0,001$	0,69 [0,58; 0,84] $p_1 < 0,001$	0,91 [0,75; 1,0]

*Примечание:*  $p_1$  – по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – по сравнению с группой сравнения;  $p_3$  – по сравнению с группой пациентов с ОКС без СНДСТ. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 151,947$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ .

При изучении содержания Mg у пациентов с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST в зависимости от наличия СНДСТ было выявлено, что уровень Mg в подгруппе пациентов с подъемом сегмента ST и наличием СНДСТ составил – 0,60 [0,59; 0,61] ммоль/л, без подъема сегмента ST и СНДСТ – 0,65 [0,63; 0,67] ммоль/л,  $p < 0,05$  (таблица 23). При СНДСТ в результате деградации коллагена образуется ОР, причем, чем выше степень

дисплазии, тем выше уровень ОР, который нарушает процессы реабсорбции Mg, приводя к развитию гипомагниемии.

Таблица 23 - Уровень Mg у пациентов с ОКСбпST и ОКСпST, n=241

Показатель	Группа ОКСбпST (n = 46)	Группа ОКСбпST и СНДСТ (n = 39)	Группа ОКСпST (n = 82)	Группа с ОКСпST и СНДСТ (n = 74)
Mg, ммоль/л	0,85 [0,83; 0,88]	0,65 [0,63; 0,67] $p_1 < 0,001$	0,88 [0,86; 0,90] $p_2 < 0,001$	0,60 [0,59; 0,61] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКСбпST с группой пациентов с ОКСбпST с СНДСТ и между группой пациентов с ОКСпST с группой пациентов с ОКСпST и СНДСТ;  $p_2$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКСбпST с группой пациентов с ОКСпST и между группой пациентов с ОКСбпST и СНДСТ с группой пациентов с ОКСпST и СНДСТ. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2 = 103,842$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,0001$

При оценке уровня Mg в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани были получены данные, которые представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Уровень Mg у пациентов в исследуемых группах в зависимости от степени тяжести СНДСТ, n = 194

Показатель	Группа СНДСТ (n=81)			Группа ОКС и СНДСТ (n=113)		
	1 степень n = 15 (18,5%)	2 степень n = 35 (43,2%)	3 степень n = 31 (38,3%)	1 степень n = 17 (15,1%)	2 степень n = 54 (48,3%)	3 степень n = 42 (36,6%)
Mg, ммоль/л	0,73 [0,62; 0,85] $p_1 = 0,008,$ $p_2 = 0,068$	0,7 [0,61; 0,78] $p_1 = 0,064$	0,68 [0,58; 0,74]	0,65 [0,58; 0,73] $p_3 = 0,417$	0,61 [0,55; 0,71] $p_1 = 0,057,$ $p_4 < 0,001$	0,58 [0,5; 0,67] $p_1 = 0,002,$ $p_2 = 0,009,$ $p_5 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах;  $p_2$  – по сравнению с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах;  $p_3$  – между 1 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ без ОКС,  $p_4$  – между 2 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ без ОКС,  $p_5$  – между 3 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС и СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ без ОКС.

В группе пациентов с СНДСТ низкий уровень Mg был выявлен среди пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ( $p = 0,064$ ), однако статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести дисплазии ( $p = 0,008$ ), при сравнении подгрупп пациентов со 2 и 1 степенью тяжести СНДСТ статистически значимых различий не было выявлено ( $p = 0,068$ ).

Среди пациентов с ОКС и СНДСТ в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии был выявлен низкий уровень Mg, что было статистически значимо ниже по сравнению как с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести дисплазии ( $p = 0,002$ ), так и со 2 степенью тяжести дисплазии ( $p = 0,009$ ).

Сравнивая группу пациентов с СНДСТ и группу ОКС на фоне СНДСТ были получены следующие значения: между подгруппами пациентов с 1 степенью тяжести СНДСТ статистически значимых различий не было обнаружено ( $p = 0,417$ ), однако между подгруппами со 2 степенью тяжести различия были статистически значимы ( $p < 0,001$ ), также статистически значимо различались подгруппы пациентов с 3 степенью тяжести СНДСТ ( $p < 0,001$ ) - при 2 и 3 степени тяжести СНДСТ имеют место наиболее высокие концентрации ОР, которые нарушают процесс реабсорбции Mg, приводя к наиболее выраженной гипомагниемии.

При проведении корреляционного анализа между уровнем Mg и нарушениями ритма нами получены следующие результаты: выявлено наличие прямой связи средней силы между Mg и ЖЭ у пациентов с ОКС  $r = 0,77$ , в группе с ОКС и СНДСТ сила связи была очень сильной  $r = 0,92$ ; в обоих случаях связи значимые,  $p < 0,001$ ; выявлено наличие прямой связи средней силы между Mg и СВЭ у пациентов в группе с ОКС  $r = 0,74$ , в группе с ОКС и СНДСТ сила связи была очень сильной  $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ; выявлено наличие прямой значимой связи средней силы между Mg и ЖТ в группе ОКС

$r = 0,69$ , в группе с ОКС и СНДСТ сила связи сильная  $r = 0,91$ ,  $p < 0,001$ ; выявлено наличие прямой связи средней силы между Mg и ФП у пациентов в группе с ОКС  $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ , в группе с ОКС и СНДСТ сильная связь  $r = 0,84$ ,  $p < 0,001$ . Наличие данных связей можно объяснить следующим образом: Mg выполняет ключевую роль в физиологическом функционировании проводящей системы сердца, способствуя фиксации калия в клетке и, обеспечивая таким образом, поляризацию клеточных мембран. Mg обеспечивает стабильность сердечного ритма – дефицит внутриклеточного Mg приводит к увеличению активности синусового узла, которая укорачивает время проведения возбуждения через атриовентрикулярный узел, снижает период абсолютной рефрактерности и удлиняет период относительной рефрактерности. Mg предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий, ингибирует симпатическое влияние на сердце [198]. Таким образом, гипомagneмия, имеющая место у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ, значимо коррелирует с нарушениями ритма.

При проведении корреляционного анализа были получены результаты, представленные в таблице 25.

Таблица 25 - Корреляционные связи между уровнями Mg и Hcy, ОР у пациентов исследуемых групп, n=241

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа 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.*

В группе ОКС и СНДСТ выявлено наличие обратной очень сильной значимой связи между уровнями Hcy, ОР и уровнем Mg, в группе ОКС связь тоже была отрицательная, но менее выраженная – чем выше степень дисплазии, тем активнее происходит деградация аномального коллагена и,



как следствие, увеличение уровня ОР, который приводит к дефициту Mg, снижая его реабсорбцию.

Результаты корреляционного анализа между уровнем Mg и структурно-функциональными параметрами сердца среди исследуемых групп пациентов представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Корреляционные связи между уровнем Mg и структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов исследуемых групп, n = 241

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)
КДРЛЖ	r = -0,81, p<0,001	r = -0,94, p<0,001
КСРЛЖ	r = -0,79, p<0,001	r = -0,93, p<0,001
ТЗСЛЖ	r = -0,77, p<0,001	r = -0,91, p<0,001
ТМЖП	r = -0,85, p<0,001	r = -0,92, p<0,001
ФВ ЛЖ	r = 0,75, p<0,001	r = 0,88, p<0,001
ЛП	r = -0,72, p<0,001	r = -0,85, p<0,001
ПЖ	r = -0,81, p<0,001	r = -0,93, p<0,001

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

При сопоставлении уровня Mg со структурно-функциональными параметрами сердца в группе пациентов как с ОКС, так и с ОКС на фоне СНДСТ были выявлены статистически значимые корреляционные связи.

Так, в группе пациентов с ОКС между уровнем Mg и КДРЛЖ была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ очень сильная отрицательная связь. При корреляционном анализе между Mg и КСРЛЖ среди пациентов с ОКС была установлена сильная отрицательная корреляционная связь, а среди пациентов с ОКС и СНДСТ связь была очень сильной. Корреляционные связи в группах ОКС и ОКС на фоне СНДСТ между Mg и ТЗСЛЖ были отрицательные, но разной степени выраженности: средняя и очень сильная, соответственно; между уровнем Mg и ТМЖП - сильная и очень сильная, соответственно. Корреляционный анализ между уровнем Mg и ФВ ЛЖ у пациентов в группе с ОКС показал наличие положительной корреляционной связи средней силы, а

у пациентов в группе с ОКС и СНДСТ связь была сильная. При оценке корреляционной связи между уровнем Mg и ЛП в группе пациентов с ОКС была выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ обнаружена сильная отрицательная связь. Анализируя корреляционную связь между уровнем Mg и ПЖ среди пациентов с ОКС, выявлена сильная отрицательная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ установлена очень сильная отрицательная связь.

При изучении уровня Mg у пациентов с депрессией получены результаты, представленные в таблице 27.

Таблица 27 - Уровень магния у пациентов с депрессией в исследуемых группах, n = 322

Показатель	Группа ОКС (n = 128)	Группа ОКС и СНДСТ (n = 113)	Группа СНДСТ (n = 81)
Депрессия	50 человек (39%)	82 человек (72%)	30 человек (37%)
Mg, ммоль/л	0,8 [0,71; 0,87] $p_1 < 0,001$	0,62 [0,51; 0,71] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	0,88 [0,75; 0,99]

Примечание:  $p_1$  – по сравнению с группой пациентов с СНДСТ;  $p_2$  – между группой пациентов с ОКС и с ОКС и СНДСТ.

В результате проведенного исследования низкий уровень Mg был выявлен в группе пациентов с ОКС и СНДСТ, что составило 0,62 [0,51; 0,71] ммоль/л, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой пациентов с СНДСТ ( $p < 0,001$ ), так и по сравнению с группой пациентов с ОКС ( $p < 0,001$ ). Этому можно дать следующее объяснение, Mg выполняет ключевую функцию в работе центральной нервной системы – принимает участие в регуляции состояния клеточной мембраны, трансмембранном переносе ионов кальция и натрия и т.д. Потребность в Mg увеличивается при психологических стрессах, одним из которых является ОКС. Таким образом, пациенты, входящие в наше исследование, составляют группу очень высокого риска по развитию депрессии - в патогенезе ДСТ лежит гипомagneмия, и наличие ОКС, будет способствовать еще большему

снижению уровня Mg, за счет увеличения его расхода. Кроме этого, нарастание коэффициента Ca/Mg приводит к гиперкоагуляции и усилению высвобождения катехоламинов, замыкая порочный круг при стрессе и утяжеляя депрессию.

Таким образом, обобщая информацию, изложенную в данной главе, хочется отметить следующее:

- уровень Mg ниже физиологической нормы встречался у 91% пациентов ОКС и СНДСТ и 52% пациентов с ОКС, у пациентов с ОКСпСТ и наличием СНДСТ уровень составил – 0,60 [0,59; 0,61] ммоль/л, ОКСбпСТ и СНДСТ – 0,65 [0,63; 0,67] ммоль/л,  $p < 0,05$ ;

- при проведении корреляционного анализа было установлено наличие прямых значимых связей разной силы между уровнем Mg и степенью дисплазии у пациентов в группе с ОКС и группе с ОКС на фоне СНДСТ;

- гипомагниемия имела негативное влияние на липидный профиль, как у пациентов в группе с ОКС, так и в группе с ОКС и СНДСТ;

- установлено, что низкий уровень Mg влиял на ремоделирование сердечной мышцы и увеличивал частоту развития нарушения ритма.

- при депрессии у пациентов в группе с ОКС и СНДСТ уровень Mg был статистически значимо ниже - 0,62 [0,51; 0,71] ммоль/л, чем у пациентов в группе с ОКС - 0,8 [0,71; 0,87] ммоль/л и в группе с СНДСТ 0,88 [0,75; 0,99] ммоль/л,  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 6. ОСТРАЯ ПОСТИНФАРКТНАЯ АНЕВРИЗМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

### 6.1. Частота встречаемости острой постинфарктной аневризмы сердца и её клинические особенности у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Нами было установлено, что частота встречаемости острой постинфарктной аневризмы сердца (ОПАС) при ОКС на фоне СНДСТ составила 41,6%, что в 4 раза чаще, чем у пациентов без дисплазии (10,7%). По данным нашего исследования у пациентов с острой аневризмой на фоне дисплазии ГКА встречалась в 8 раз чаще, а аномалии расположения коронарных артерий с наличием ММ в 6 раз чаще, чем у пациентов без дисплазии, что подтверждает существенный вклад сосудистого компонента, наряду с наличием аномального коллагена, в развитие аневризмы у данных пациентов.

Мы изучили частоту развития ОПАС у пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести СНДСТ, результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – 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%) $\chi^2$ с попр. Йетса = 2,44; df = 1; p1=0,119	25 (59%) $\chi^2$ с попр. Йетса = 5,33; df = 1; p1=0,02; $\chi^2$ с попр. Йетса = 0,10; df = 1; p1=0,751;

По данным таблицы 28, 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 второй степенью тяжести СНДСТ ( $p=0,751$ ).

В своей работе мы дали сравнительную характеристику Нсу у пациентов исследуемых групп с ОПАС, таблица 29.

Таблица 29 - Уровень Нсу у пациентов с ОПАС,  $n = 55$

Показатель	Группа ОКС ( $n = 14$ )	Группа ОКС и СНДСТ ( $n = 41$ )
Нсу, мкмоль/л	21,2 [17,2; 27,3]	49,6 [29,2; 54,3] $p<0,001$

*Примечание:  $p$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКС и постинфарктной аневризмой и группой пациентов с ОКС и СНДСТ и постинфарктной аневризмой  $p<0,0001$ .*

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

Низкий уровень Mg встречался в 2,5 раза чаще у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ в сравнении с пациентами с ОКС - 95% и 40%, соответственно.

При анализе уровня Mg у пациентов исследуемых групп с ОПАС получены результаты, представленные в таблице 30.

Таблица 30 - Уровень Mg у пациентов с ОПАС,  $n = 55$

Показатель	Группа ОКС ( $n = 14$ )	Группа ОКС и СНДСТ ( $n = 44$ )
Mg, ммоль/л	0,85 [0,83; 0,88]	0,67 [0,65; 0,69], $p<0,001$

*Примечание:  $p$  - уровень статистической значимости различий между группой пациентов с ОКС и острой постинфарктной аневризмой и пациентов ОКС и СНДСТ и острой постинфарктной аневризмой,  $p<0,001$ .*

В группе пациентов с ОКС с развившейся ОПАС на фоне СНДСТ уровень Mg составил 0,67 [0,65; 0,69] ммоль/л, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов ОКС, у которых уровень Mg составил 0,85 [0,83; 0,88] ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа между изучаемыми клинико – лабораторными показателями и наличием ОПАС получены результаты,

представленные в таблице 31. Проводя корреляционный анализ между показателями: ОПАС и ЛПНП, в группе пациентов как с ОКС, так и в группе пациентов с ОКС и СНДСТ была выявлена прямая значимая связь, однако, у пациентов с ОКС взаимосвязь была сильная, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ - очень сильная.

Таблица 31 - Корреляционные связи между изучаемыми показателями и ОПАС сердца в исследуемых группах, n = 55

Показатель	Группа ОКС (n = 14)	Группа 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*
Ожирение	r = 0,75, p	r = 0,77, p
Курение	r = 0,71, p	r = 0,73, p

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

Мы полагаем, что наличие данной связи можно объяснить следующим образом – у пациентов с СНДСТ исходно имеет место генетически детерминированная высокая жесткость сосудистой стенки из-за выработки аномального коллагена, в таких скомпрометированных сосудах высокий уровень ЛПНП в сыворотки крови приводит к прогрессированию атеросклероза и развитию ОКС с формированием аневризмы.

При оценке корреляционных связей между уровнем ОР, Нсу и ОПАС в исследуемых группах нами выявлена значимая связь средней силы в группе пациентов с ОКС и очень сильная в группе пациентов с ОКС и СНДСТ. Наличие очень сильной связи можно объяснить следующим образом - ОР является продуктом деградации коллагена, его высокий уровень - косвенный показатель степени тяжести дисплазии, в нашем исследовании мы установили, что, чем выше степень тяжести дисплазии, тем чаще развивается аневризма. Связь между Нсу и постинфарктной аневризмой сердца основана на недостатке Mg у пациентов с СНДСТ, как следствие, недостаточное поступление витаминов группы В и дезорганизация повторного

восстановления Hcy в метионин - развивается гипергомоцистеинемия, обладающая повреждающим действием на клетки сосудов, что приводит к формированию аневризмы при ОКС.

Анализируя корреляционную связь между ОПАС с Mg, мы получили следующие результаты: среди пациентов с ОКС выявлена значимая слабая связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ - очень сильная: дефицит магния нивелирует активность магний-зависимой аденилатциклазы и, как следствие, снижает синтез коллагена, что приводит к развитию аневризмы при ОКС.

Также, мы установили наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнями САД, ДАД и ОПАС: среди пациентов с ОКС выявлена значимая сильная связь, а в группе пациентов с ОКС и СНДСТ - очень сильная.

## 6.2. Алгоритм прогнозирования риска развития острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В рамках проведенного исследования были обследованы 113 пациентов с ОКС и СНДСТ (14 дней) и предпринята попытка прогнозирования риска развития ОПАС. Целью создания данного алгоритма явилось улучшение прогнозирования течения ОКС и СНДСТ.

Оценивались такие паспортно-anamнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели, как: возраст, пол, длительность симптомов ОКС, степень тяжести СНДСТ, длительность АГ в анамнезе, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, уровни: ЛПНП, ЛПВП, ОХС, триглицеридов, Hcy, ОР, Mg в плазме крови и значение индекса атерогенности.

С помощью пошаговой логистической регрессии нами был произведен отбор факторов-предикторов для создания прогностического алгоритма с

наибольшей точностью предсказания. В качестве исхода в алгоритме рассматривались 2 варианта развития событий в течение 14 дней от момента развития ОКС: 1 – ОПАС развилась, 0 – не развилась ОПАС.

Порог отсечения был принят равным 0,5. Если в результате расчетов полученное значение вероятности будет меньше 0,5 - событие не наступит, если это значение равно или превышает 0,5 - событие наступит.

Прогнозирование риска развития ОПАС достигается тем, что у пациентов с ОКС и СНДСТ в плазме крови методом ИФА определяют уровни Нсу, ОР, Mg и значение индекса атерогенности и рассчитывают вероятность развития ОПАС в течение последующих 14 дней по формуле:

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

где: p – вероятность развития предполагаемого исхода (развития острой постинфарктной аневризмы левого желудочка у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ) в долях единицы;

e – число Эйлера (константа), равное 2,71828;

$z = - 101,5 + 0,66 \times \text{ГЦ} + 76,8 \times \text{МГ} + 1,24 \times \text{ИА} + 1,05 \times \text{ОР}$ ;

- 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 – оксипролин, мкмоль/л.

С целью оценки алгоритма производился Omnibus Test ( $\chi^2 = 108,363$ ,  $df = 4$ ;  $p < 0,001$ ), результаты которого указывают на статистическую значимость разработанного алгоритма (таблица 32).

Таблица 32 - Результаты Omnibus Test

Шаг 1	$\chi^2$	Число степеней свободы	Уровень статистической значимости
Шаг	108,363	4	<0,001
Блок	108,363	4	<0,001
Модель	108,363	4	<0,001



В классификационной таблице приведены данные 14 дневного наблюдения у пациентов с ОКС и СНДСТ (1 – ОПАС развилась, 0 – не развилась ОПАС) – таблица 33.

Таблица 33 - Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Развитие острой постинфарктной аневризмы		Процент правильных прогнозов
		Нет	Да	
Развитие острой постинфарктной аневризмы	Нет	60	6	90,9
	Да	3	44	93,6
Суммарный процентный показатель 92,0				

Из 113 (100 %) пациентов «строго+» результаты получены у 44 пациентов (38,9%), «ложно-» (прогнозировалось отсутствие ОПАС, реально - развилась ОПАС) результаты – у 6 пациентов (5,3%). «Строго-» результаты получены у 60 пациентов (53,1%), «ложно+» (прогнозировалось развитие ОПАС, реально – не развилась ОПАС) результаты получены у 3 пациентов (2,7%). Таким образом, правильно было распознано 104 случая, что составило 92,0%.

Диагностическая чувствительность данного алгоритма составила 93,6%, специфичность – 90,9%, эффективность – 92,0%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составили – 95% и 88%, соответственно.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данного алгоритма.

Таблица 34 - Переменные в алгоритме

Шаг 1	$\beta$ -коэффициент регрессии	Среднеквадратичная ошибка	Значение статистического критерия Wald	P
Гомоцистеин	0,658	0,225	8,544	0,003
Оксипролин	1,048	0,441	5,654	0,017
Магний	76,803	27,376	7,871	0,005
Индекс атерогенности	1,237	0,483	6,556	0,010
Константа	- 101,472	34,624	8,589	0,003

При пошаговом введении предикторов в алгоритм точность прогноза с одним предиктором (Hcy) достигала уровня 82,3%, с двумя предикторами (Hcy, OP) – 87,6%, с тремя предикторами (Hcy, OP, Mg) – 91,2 %, с четырьмя предикторами (Hcy, OP, Mg, индекс атерогенности) – 92% (таблица 34).

Последующее пошаговое включение других предикторов было нецелесообразно, вследствие отсутствия увеличения уровня конкордации.

Для оценки качества созданного прогностического алгоритма использовали меры определенности Кокса&Шнела и Нэйджелкерка, ROC – анализ (рисунок 5). R квадрат Нэйджелкерка, характеризующий часть дисперсии, объясняемой с помощью построенного алгоритма составил 83%.

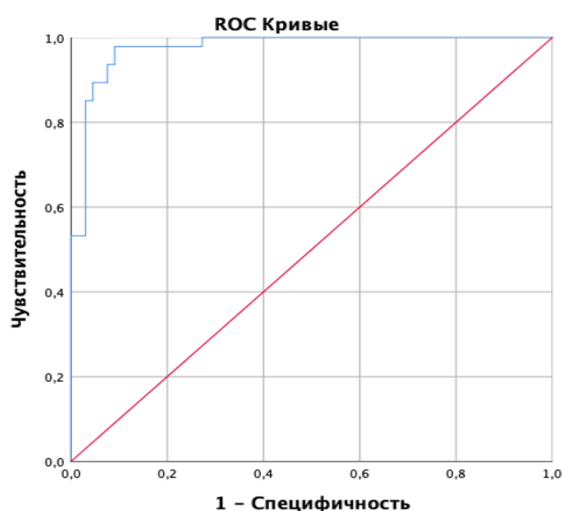


Рисунок 5 – ROC - кривая разработанного алгоритма при ОКС и СНДСТ.

Площадь под ROC - кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ОПАС при ОКС на фоне СНДСТ и значения регрессионной функции, составила  $0,975 \pm 0,012$  с 95% ДИ 0,951-1,000, что указывает на отличное качество разработанного алгоритма (таблица 35). Предложенный алгоритм позволяет осуществлять 14-дневный прогноз развития ОПАС у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Таблица 35 - Площадь под ROC - кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,975	0,012	<0,001	0,951	1,000

Были рассчитаны пороговые значения для прогноза риска развития ОПАС среди пациентов с ОКС и СНДСТ. С помощью ROC - анализа были определены точки «cut off» (точки разделения) для Hcy, ОР и Mg.

Пороговый уровень Hcy составил 20,25 мкмоль/л (площадь под ROC - кривой составила  $0,952 \pm 0,018$  с 95% ДИ 0,917-0,988 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 95,7% и 83,3%, соответственно. Пороговый уровень ОР составил 27,15 мкмоль/л (площадь под ROC - кривой составила  $0,824 \pm 0,042$  с 95% ДИ 0,741-0,806 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 74,5% и 74,2% соответственно. Пороговый уровень Mg составил 0,45 ммоль/л (площадь под ROC - кривой составила  $0,817 \pm 0,041$  с 95% ДИ 0,737-0,898 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 72,3% и 71,2%, соответственно.

Значения функции, равные или превышающие пороговое значение уровня Hcy, ОР и равные или ниже порогового значения уровня Mg соответствовали прогнозу наличия ОПАС у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Включение уровней систолического артериального давления, диастолического артериального давления, ЛПНП, ЛПВП, ОХС и триглицеридов в прогностический алгоритм не увеличивало прогностическую значимость и было признано нецелесообразным.

Таким образом, разработанный нами алгоритм предназначен для персонализированного прогнозирования риска развития ОПАС у пациентов с ОКС и СНДСТ. При проведении регрессионного анализа, было определено важное значение определения уровней Hcy, ОР, Mg и значения индекса атерогенности для прогнозирования вероятности ОПАС у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Информация о предполагаемом высоком риске развития ОПАС поможет целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ОКС и СНДСТ для снижения этого риска.

### Клинический пример № 1

Пациент М., 54 лет, находился на лечении в ПСО ГКБ № 3 им. Кирова, с 18.11.2019г. по 04.12.2019 г. (ОКС с подъемом сегмента ST), диагноз при поступлении: ИБС: острый Q-образующий ИМ по переднебоковой области от 18.11.2019 г. Гипертоническая болезнь 3 ст. Неконтролируемая АГ. Риск 4. ОСН по Killip I. ХСН IIА.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на давящие загрудинные боли с иррадиацией в межлопаточное пространство, чувство нехватки воздуха, головокружение, слабость, головную боль.

При осмотре: ИМТ 28,6 кг/м<sup>2</sup>. ЧДД 18 в мин. Грудная клетка нормостенической формы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены до левой среднеключичной линии на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент 2 тона на аорте, ЧСС 107 в мин. Артериальное давление 155/85 мм. рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Пастозность голеней и стоп.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 138 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $12,4 \times 10^9/л$ , э-2, п-0, с-66, л-13, м-10, тромбоциты  $271 \times 10^9/л$ , СОЭ 13 мм/час. Исследование крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, холестерин 6,3 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,69 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,05 ммоль/л, триглицериды 2,79 ммоль/л, индекса атерогенности – 2.

СНДСТ был выявлен путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Капылову А.Н. – дисплазия легкой степени (1 степень), а также определения ОР в сыворотки крови – 25,7 мкмоль/л.

Уровень Hcy – 15,7 мкмоль/л, Mg – 0,78 ммоль/л.

SaO<sub>2</sub> 95%. ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена влево, острый ИМ переднеперегородочной области (снижение R и увеличение Q 1, AVL, V1-V6, снижение элевации ST с формированием T (отриц.) V2-V6 PQ - 0,20.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): усиление легочного рисунка, деформация и расширение корней легких. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, аорта уплотнена.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 12 мм. Характер движения правильный, гипокинезия, ТЗСЛЖ 13 мм, характер движения в норме. ЛЖ: КДР 50 мм, КСР 39 мм, КДО 108 мл, КСО 60 мл, УО 52 мл, ФВ 49%. Дополнительная хорда в левом желудочке. ПЖ: ТПСЖ 4,1 мм, ПЖ 23 мм. ЛП: ЛП 33 мм, ЛПдл 54 мм, ЛПшир 31 мм. ПП: ПП дл 42 мм, ППшир 37 мм. Ао: корень Ао 41 мм. АК: расхождение створок 18 мм, характер движения не ограничено. Стенки Ао, утолщены створки Ао кальцинированы. МК: особенности движения створок «М» - формы, разнонаправленное расхождение створок 31 мм. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 23 мм, Допплер: V ла 0,77 м/с, dPла 2,4 мм рт. ст., PR 1 ст., P ла ср. 32 мм рт. ст. МК: Допплер: V макс. 0,83 м/с, dPмакс 2,4 мм рт. ст. Кальциноз - 1 ст. MR 1-2 ст. АК: Допплер: V макс. 0,83 м/с, dP макс. 2,7 мм рт. ст. Кальциноз 1 ст. AR - ст. 12. Трехстворчатый клапан: V макс. 0,52 м/с, dP макс. 1 мм рт. ст. TR 1-2 ст.

Далее для прогнозирования риска развития ОПАС у пациента с ОКС и СНДСТ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития острой постинфарктной аневризмы сердца:

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

где: p – вероятность развития предполагаемого исхода (развития ОПАС у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ) в долях единицы;

e – число Эйлера (константа), равное 2,71828;

$z = - 101,5 + 0,66 \times \text{Hcy} + 76,8 \times \text{МГ} + 1,24 \times \text{ИА} + 1,05 \times \text{ОР}$ ;

- 101,5 – константа; 0,66 – коэффициент первой переменной; Hcy – 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 – оксипролин, мкмоль/л.

$$z = -101,5 + 0,66 \times 15,7 + 76,8 \times 0,78 + 1,24 \times 2 + 1,05 \times 25,7 = -1,77.$$

$$p = 0,146.$$

**Итог - вероятность развития ОПАС у данного пациента низкая, так как p составило 0,146 или 14,6%. При дальнейшем наблюдении за пациентом, на протяжении 14 дней не было выявлено развития ОПАС. Прогноз оказался верным.**

#### Клинический пример № 2

Пациент Д., 54 лет, находился на лечении в ПСО ГКБ № 3 им. Кирова, с 21.11.2019 по 10.12.2019 (ОКС с подъемом сегмента ST) диагноз при поступлении: ИБС: трансмуральный ИМ переднеперегородочной области ЛЖ от 21.11.2019. Гипертоническая болезнь 3 ст. Неконтролируемая АГ. Риск 4. ОСН по Killip I. ХСН I.

При поступлении жалобы на интенсивную боль за грудиной, головокружение.

При осмотре: ИМТ 28,1 кг/м<sup>2</sup>. ЧДД 22 в мин. Грудная клетка нормостенической формы. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены до левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 101 в мин. Артериальное давление 145/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 136 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $6,9 \times 10^9$ /л, э-1, п-0, с-52, л-38, м-7, тромбоциты  $226 \times 10^9$ /л, СОЭ 14 мм/час. Исследование крови: глюкоза 4,4 ммоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,56 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,33 ммоль/л, триглицериды 1,63 ммоль/л, индекс атерогенности – 3,5.

СНДСТ был выявлен путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Капылову А.Н. – дисплазия средней степени (2 степень), а также определения ОР в сыворотки крови – 25,9 мкмоль/л.

Уровень Hcy – 18,8 мкмоль/л, Mg – 0,72 ммоль/л.

SaO<sub>2</sub> 95%. ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена резко влево. Трансмуральный ИМ переднеперегородочной области, подострая стадия (QS в отведениях V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, элевация ST в отведении V<sub>2</sub>, в отведении V<sub>3</sub> ST на изолинии, T глубокий. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, аорта уплотнена.

Эхокардиографическое исследование: ТМЖП 12 мм. Характер движения правильный, гипокинезия ТЗСЛЖ 12,0 мм, характер движения в норме. ЛЖ: КДР 48 мм, КСР 37 мм, КДО 109 мл, КСО 62 мл, УО 52 мл, ФВ 38%. ПЖ: ТПСЛЖ 4 мм, ПЖ 23 мм. ЛП: ЛП 37 мм, ЛПдл 44,5 мм, ЛПшир 38 мм. ПП: ППдл 43 мм, ППшир 37 мм. Ао: корень Ао 36 мм. АК: расхождение створок 17 мм, характер движения не ограничено. Стенки Ао, створки Ао уплотнены. МК: створки не проламинируются, утолщены до 2,5 мм, хорды с гиперэхогенными включениями. Состояние перикарда N. Легочная артерия: Легочный ствол 25,4 мм, Допплер: V<sub>ла</sub> 0,71 м/с, dP<sub>ла</sub> 2,0 мм рт. ст., PR 0-1 ст., P<sub>ла ср.</sub> 16 мм рт. ст. МК: Допплер: V<sub>макс.</sub> 0,68 м/с, dP<sub>макс.</sub> 1,8 мм рт. ст. Кальциноз - ст. MR 1-2 ст. V<sub>e</sub> 0,5 м/с, V<sub>a</sub> 0,68 м/с, V<sub>e/V a</sub> 0,73. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. АК: Допплер: V<sub>макс.</sub> 0,89 м/с, dP<sub>макс.</sub> 3,2 мм рт. ст. Кальциноз ст. AR - ст. 11. Трехстворчатый клапан: V<sub>макс.</sub> 0,46 м/с, dP<sub>макс.</sub> 0,8 мм рт. ст. TR 0-1 ст.

Далее для прогнозирования риска развития ОПАС у пациента с ОКС и СНДСТ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития острой постинфарктной аневризмы сердца:

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

где:  $p$  – вероятность развития предполагаемого исхода (развития ОПАС у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ) в долях единицы;

$e$  – число Эйлера (константа), равное 2,71828;

$$z = -101,5 + 0,66 \times \text{Hcy} + 76,8 \times \text{MГ} + 1,24 \times \text{ИА} + 1,05 \times \text{ОР};$$

- 101,5 – константа; 0,66 – коэффициент первой переменной; Hcy – 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– оксипролин, мкмоль/л.

$$z = -101,5 + 0,66 \times 18,8 + 76,8 \times 0,72 + 1,24 \times 3,5 + 1,05 \times 25,9 = 2,14.$$

$$p = 0,893.$$

**Итог - вероятность развития ОПАС у данного пациента высокая, так как  $p$  составило 0,893 или 89,3%. При дальнейшем наблюдении за пациентом, на 6 сутки пребывания в стационаре у пациента развилась ОПАС. Прогноз оказался верным.**

Заключение: используя разработанный алгоритм, представляется возможным прогнозирование риска развития ОПАС у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне СНДСТ.

Таким образом, обобщая информацию, изложенную в данной главе, хочется отметить следующее:

- частота встречаемости острой постинфарктной аневризмы сердца при ОКС на фоне СНДСТ в целом составила 41,6%, при третьей степени тяжести дисплазии в 59% случаев;

- в клиническую практику внедрен и апробирован алгоритм прогнозирования риска развития острой постинфарктной аневризмы сердца у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.



## ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КАРДИОГЕННЫЙ ШОК, ОТЕК ЛЕГКИХ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В рамках проведенного исследования были обследованы 113 пациентов с ОКС и СНДСТ (7 дней) и предпринята попытка прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений (отек легких, кардиогенный шок). Целью создания данного алгоритма явилось улучшение прогнозирования течения ОКС на фоне СНДСТ.

Оценивались такие паспортно-anamнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели, как: возраст, пол, длительность симптомов ОКС, степень тяжести СНДСТ, длительность АГ в анамнезе, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, уровни Hсу, ОР и Mg в плазме крови.

С помощью пошаговой логистической регрессии нами был произведен отбор факторов - предикторов для создания прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания. В качестве исхода в алгоритме рассматривались 2 варианта развития событий в течение 7 дней от момента развития ОКС: 1 – развились жизнеугрожающие осложнения, 0 – не развились жизнеугрожающие осложнения.

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

Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих осложнений достигается тем, что у пациентов с ОКС и СНДСТ в сыворотке крови

методом иммуноферментного анализа определяют уровни Hcy и Mg в плазме крови и рассчитывают вероятность развития жизнеугрожающих 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;

$z = 26,588 - 0,121 \times \text{Hcy} - 45,165 \times \text{Mg}$ ;

-0,121 – коэффициент первой переменной;

Hcy – уровень гомоцистеина, мкмоль/л;

-45,165 – коэффициент второй переменной;

Mg – уровень магния, ммоль/л;

26,588 – константа.

С целью оценки алгоритма производился Omnibus Test ( $\chi^2 = 86,373$ ,  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ), результаты которого указывают на статистическую значимость разработанного алгоритма (таблица 36).

Таблица 36 - Результаты Omnibus Test

Шаг 1	$\chi^2$	Число степеней свободы	Уровень статистической значимости
Шаг	86,373	2	<0,001
Блок	86,373	2	<0,001
Модель	86,373	2	<0,001

В классификационной таблице 37 приведены данные 7 дневного наблюдения у пациентов с ОКС и СНДСТ (0 – жизнеугрожающие осложнения не развивались, 1 - жизнеугрожающие осложнения развивались) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанного алгоритма.

Из 113 (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 39 пациентов (34,5%), «ложно-» (прогнозировалось

отсутствие жизнеугрожающих осложнений, реально - развились жизнеугрожающие осложнения) результаты – у 4 пациентов (3,5%).

«Строго-» результаты получены у 65 пациентов (57,5%), «ложно+» (прогнозировалось развитие жизнеугрожающих осложнений, реально – не развились жизнеугрожающие осложнения) результаты получены у 5 пациентов (4,5%). Таким образом, правильно было распознано 104 случая, что составило 92,0%.

Таблица 37 - Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		Процент правильных прогнозов
		Развитие жизнеугрожающих осложнений	Да	
Развитие жизнеугрожающих осложнений	Нет	65	4	94,2
	Да	5	39	88,6
Суммарный процентный показатель 92,0				

Диагностическая чувствительность разработанного алгоритма составила 94,2%. Диагностическая специфичность – 88,6%. Диагностическая эффективность – 92,0%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результата составили – 92,9% и 90,7%, соответственно.

При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил  $r = 0,75$ .

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данного алгоритма.

При пошаговом введении предикторов в алгоритм точность прогноза с одним предиктором (Нсу) достигала уровня 76,1%, с двумя предикторами (Нсу, Мг) – 92% (таблица 38). Последующее пошаговое включение других предикторов в алгоритм было нецелесообразно, вследствие отсутствия увеличения уровня конкордации.

Таблица 38 - Переменные в алгоритме

Шаг 1	$\beta$ -коэффициент регрессии	Среднеквадратичная ошибка	Значение статистического критерия Wald	P
Нсу	-0,121	0,086	1,980	<0,001
Mg	-45,165	9,722	21,584	<0,001
Константа	26,588	7,700	11,924	<0,001

Для оценки качества созданного прогностического алгоритма использовали меры определенности Кокса&Шнела и Нэйджелкерка. R квадрат Нэйджелкерка, характеризующий часть дисперсии, объясняемой с помощью построенного алгоритма, составил 72,5%.

Также, оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC - анализа, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC) рисунок 6.

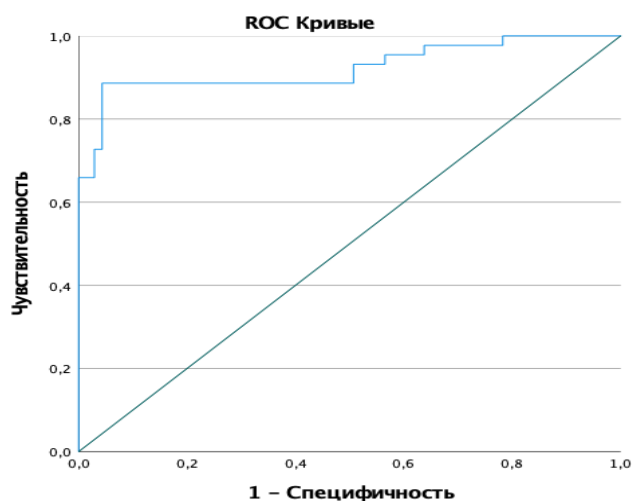


Рисунок 6. ROC - кривая разработанного алгоритма при ОКС и СНДСТ

Площадь под ROC - кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза жизнеугрожающих осложнений при ОКС и СНДСТ и значения регрессионной функции, составила  $0,923 \pm 0,030$  с 95% ДИ 0,864 - 0,982, что указывает на отличное качество разработанного алгоритма (таблица 39). Предложенный алгоритм позволяет осуществлять 7 - дневный прогноз развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Таблица 39 - Площадь под ROC - кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,923	0,030	<0,001	0,864	0,982

Были рассчитаны пороговые значения для прогноза риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) среди пациентов с ОКС и СНДСТ. С помощью ROC - анализа были определены точки «cut off» (точки разделения) для Hcy и Mg.

Пороговый уровень Hcy составил 29,25 мкмоль/л (площадь под ROC - кривой составила  $0,846 \pm 0,038$  с 95% ДИ 0,771 - 0,922 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 95,7% и 77,6%, соответственно. Пороговый уровень Mg составил 0,59 ммоль/л (площадь под ROC - кривой составила  $0,927 \pm 0,029$  с 95% ДИ 0,870 - 0,984 ( $p < 0,001$ )). Чувствительность и специфичность метода составили 97,7% и 76,8%, соответственно.

Значения функции, равные или превышающие пороговое значение уровня Hcy и равные или ниже порогового значения уровня Mg соответствовали прогнозу наличия жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Включение уровня ОР в прогностический алгоритм не увеличивало прогностическую значимость и было признано нецелесообразным.

Таким образом, разработанный нами алгоритм предназначен для персонализированного прогнозирования риска развития кардиогенного шока, отёка лёгких у пациентов с ОКС и СНДСТ. При проведении регрессионного анализа, было определено важное значение определения уровней Hcy и Mg для прогнозирования вероятности развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ОКС и СНДСТ.

Информация о предполагаемом высоком риске развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенный шок, отёк лёгких) поможет

целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ОКС и СНДСТ для снижения этого риска.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

#### Клинический пример № 1

Пациент С., 52 года, находился на лечении в ПСО ГКБ №3 им. Кирова, с 08.11.2019г. по 20.11.2019 г. (ОКС с подъемом сегмента ST), диагноз при поступлении: ИБС: острый Q-образующий ИМ по передней - боковой области от 08.11.2019г. Артериальная гипертензия 3 степень. Неконтролируемая АГ. Риск 4. Острая сердечная недостаточность по Killip I.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на сильные давящие загрудинные боли с иррадиацией в межлопаточное пространство, чувство нехватки воздуха.

При осмотре: ИМТ 28,2 кг/м<sup>2</sup>. ЧДД 20 в мин. Грудная клетка нормостенической формы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены до левой среднеключичной линии на 1,0 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент 2 тона на аорте, ЧСС 107 в мин. Артериальное давление 160/110 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,7 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 134 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $13,6 \times 10^9/л$ , э-2, п-0, с-66, л-15, м-11, тромбоциты  $269 \times 10^9/л$ , СОЭ 14 мм/час. Исследование крови: глюкоза 4,6 ммоль/л, холестерин 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,67 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,04 ммоль/л, ТГ 2,78 ммоль/л.

СНДСТ был выявлен путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Капылову А.Н. – дисплазия легкой степени (1 степень), а также определения ОР в сыворотки крови – 28,35 мкмоль/л.

Уровень Нсу - 25,5 мкмоль/л, Mg - 0,61 ммоль/л.

SaO<sub>2</sub> 96%. ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена влево, острый ИМ переднеперегородочной области (снижение R и увеличение Q 1, AVL, V1-

V6, снижение элевации ST с формированием T (отриц.) V2-V6 PQ - 0,20.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): усиление легочного рисунка, деформация и расширение корней легких. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, аорта уплотнена.

Заключение эхокардиографического исследования - кальциноз створок аортального клапана, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, фракция выброса ЛЖ по Simpson 48%, митральная (1 ст.), трикуспидальная (1 ст.) недостаточности.

Далее для прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ОКС и СНДСТ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития этих осложнений ОКС:

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

где: p – вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ в долях единицы; e – число Эйлера (константа), равное 2,71828;  $z = 26,588 - 0,121 \times \text{Hcy} - 45,165 \times \text{MГ}$ ; -0,121 – коэффициент первой переменной; Hcy – уровень гомоцистеина, мкмоль/л;

-45,165 – коэффициент второй переменной; MГ – уровень магния, ммоль/л;

26,588 – константа;

$z = 26,588 - 0,121 \times 25,5 - 45,165 \times 0,61 = - 4,04815$ ;  $p = 0,017$

**Итог - вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у данного пациента низкая, так как p составило 0,017 или 1,7%.**

**При дальнейшем наблюдении за пациентом, при наблюдении на протяжении 7 дней не было выявлено развития жизнеугрожающих осложнений. Прогноз оказался верным.**

#### Клинический пример № 2

Пациент Г., 51 год, находился на лечении в ПСО ГKB №3 им. Кирова, с 16.11.2019 г. по 26.11.2019 г. (ОКС с подъемом сегмента ST), диагноз при

поступлении: ИБС: трансмуральный ИМ переднеперегородочной области левого желудочка от 16.11.2019. Гипертоническая болезнь 3 стадия. Неконтролируемая АГ. Риск 4. Острая сердечная недостаточность по Killip I.

При поступлении жалобы на очень сильную головную боль, боль в грудной клетке с иррадиацией в левую лопатку.

При осмотре: ИМТ 27,9 кг/м<sup>2</sup>. ЧДД 22 в мин. Грудная клетка нормостенической формы. Дыхание умеренно ослабленное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены до левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 100 в мин. Артериальное давление 150/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеки стоп и голеней.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 135 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $6,8 \times 10^9/л$ , э-1, п-0, с-53, л-37, м-7, тромбоциты  $224 \times 10^9/л$ , СОЭ-15 мм/час. Исследование крови: глюкоза 4,3 ммоль/л, холестерин 4,6 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,54 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,32 ммоль/л, триглицериды 1,62 ммоль/л.

СНДСТ был выявлен путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Капылову А.Н. – дисплазия средней степени (2 степень), а также определения ОР в сыворотки крови – 57,35 мкмоль/л.

Уровень Нсу - 45,2 мкмоль/л, Mg - 0,63 ммоль/л.

SaO<sub>2</sub> 87%. ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена резко влево. Трансмуральный ИМ переднеперегородочной области, подострая стадия (QS в отведениях V1, V2, элевация ST в отведении V2, в отведении V3 ST на изолинии, T глубокий. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия ЛЖ.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни



уплотнены. Синусы свободны. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, аорта уплотнена.

Заключение эхокардиографического исследования - кальциноз створок аортального клапана, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, фракция выброса ЛЖ по Simpson 49%. Недостаточность митрального клапана 2 степени.

Далее для прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ОКС и СНДСТ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития жизнеугрожающих осложнений ОКС:

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

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

$$z = 26,588 - 0,121 \times 45,2 - 45,165 \times 0,43 = 1,69785; p = 0,845$$

**Итог - вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у данного пациента высокая, так как p составило 0,845 или 84,5%. При дальнейшем наблюдении за пациентом, на 2 сутки развился отёк лёгких. Прогноз был верным.**

### Клинический пример № 3

Пациент Г., 53 лет, находился на лечении в ПСО ГКБ № 3 им. Кирова, 07.12.2019г. по 19.12.2019 г. (ОКС с подъемом сегмента ST), диагноз при поступлении: ИБС: Q-образующий ИМ по передней стенке от 07.12.2019 г. Гипертоническая болезнь 3 стадия. Неконтролируемая АГ. Риск 4. Острая сердечная недостаточность по Killip I.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на очень интенсивные давящие загрудинные боли с иррадиацией в левое плечо, чувство дискомфорта за грудиной, общую слабость, учащенное сердцебиение.

При осмотре: ИМТ 28,0 кг/м<sup>2</sup>. ЧДД 19 в мин. Грудная клетка нормостенической формы. Перкуторно легочной звук. При аускультации дыхание ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент 2 тона на аорте. ЧСС 100 в мин. Артериальное давление 155/90 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 139 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $6,4 \times 10^9/л$ , э-1, п-0, с-50, л-37, м-7, тромбоциты  $202 \times 10^9/л$ , СОЭ-13 мм/час. Исследование крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, холестерин 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,70 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,21 ммоль/л, ТГ 2,45 ммоль/л.

СНДСТ был выявлен путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Капылову А.Н. – дисплазия тяжелой степени (3 степень), а также определения ОР в сыворотки крови – 58,45 мкмоль/л.

Уровень Нсу - 40,8 мкмоль/л, Mg - 0,40 ммоль/л.

SaO<sub>2</sub> 92%. ЭКГ: Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Острая ишемия миокарда передней стенки ЛЖ (подъем ST в V1-V6 до 6 мм, QS/rS в V1-V3).

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны. Сердце несколько расширено в поперечнике, за счет левых отделов, аорта уплотнена.

Заключение эхокардиографического исследования - пролапс митрального клапана 3 степени с тяжелой недостаточностью. Эхо-данные уплотнения створок аортального клапана. Дополнительная хорда в левом желудочке. Дилатация ЛП. Гипертрофия ЛЖ. ФВ по Simpson 46%.

Далее для прогнозирования риска развития жизнеугрожающих осложнений у пациента с ОКС и СНДСТ был использован алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития данных осложнений ОКС:

$$P = \frac{1}{(1+e^{-z})}$$

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

$$z = 26,588 - 0,121 \times 45,2 - 45,165 \times 0,43 = 3,5852; p = 0,973$$

**Итог - вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у данного пациента высокая, так как  $p$  составило 0,973 или 97,3%. При дальнейшем наблюдении за пациентом, к концу первых суток развился кардиогенный шок. Прогноз был верным.**

Заключение: используя разработанный алгоритм, представляется возможным прогнозирование риска развития осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне СНДСТ.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Соединительная ткань — это ткань живого организма, которая не отвечает непосредственно за работу какого-либо органа или системы органов, но играет основополагающую роль во всех органах (60—90 % от их массы). При неправильном формировании клеток соединительной ткани, возникают серьезные аномалии развития, которые подразделяются на дифференцированные и недифференцированные формы [89; 111; 119; 127; 139; 151; 152].

В настоящее время этиология и патогенез СНДСТ не до конца изучены, хотя многими исследователями выдвинуто несколько теорий возникновения данной патологии (нарушение синтеза или сборки молекулы коллагена; синтез «ненормального» коллагена; нарушение структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки; аналогичных аномалий образования эластиновых волокон; чрезмерная деградация коллагена) [3; 55; 80; 184; 185; 189; 192; 206].

Многие авторы убеждены, что СНДСТ является основой для развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений [146; 162; 175].

В основе изучения распространённости лежит выявление характерных симптомов и маркеров распада соединительной ткани. Из литературных источников известно, что встречаемость данного синдрома варьирует от 9% до 86 % населения - у особей молодого возраста имеют место единичные внешние фенотипические признаки в 94% случаев, однако при детальной диагностике дисплазии (по 6 и более внешним признакам), частота выявления ДСТ снижается до 20 - 25 %, но при этом возрастает клиническая значимость диагностированных отклонений [24; 36; 38]. При анализе полученных нами результатов оказалось, что у пациентов с ОКС частота встречаемости СНДСТ составила 42%, что на 17% выше, чем в средней

популяции. Таким образом, мы можем сделать вывод, что ДСТ вносит неблагоприятный вклад в развитие патологии сердца и сосудов.

Нами установлено, что ОКС на фоне СНДСТ встречался в более молодом возрасте в сравнении с пациентами без данного синдрома - 48 [46; 50,5] лет и 54 [50; 58] года,  $p < 0,05$ . По литературным данным у молодых лиц поражение сосудов атеросклерозом либо отсутствует вовсе, либо диагностируют только на ранних стадиях. Исходя из результатов нашего исследования, у пациентов данной возрастной группы уже имеются значимые атеросклеротические изменения, лежащие в основе развития ОКС. Таким образом, мы подтвердили факт того, что ДСТ приводит к более раннему появлению ССЗ. Кроме этого, одной из основных причин патологии сосудистой стенки у лиц молодого возраста является ДСТ, которая чаще всего проявляется патологией эластического каркаса сосудов и превращение резистивного характера артериального сосуда в емкостный [2; 14; 22; 64; 81; 127], что тоже вносит свой вклад в прогрессирование заболеваний ССС.

Нами было выявлено, что имели место анатомические особенности коронарного русла у пациентов с СНДСТ, что являлось патофизиологической основой для более раннего появления и прогрессирования ССЗ: ПООА встречались в 6,5 раз чаще, ГКА в 5,5 раз чаще и коронарные артерии с наличием «ММ» почти в 6,5 раз чаще у пациентов с ОКС и СНДСТ, по сравнению с пациентами с ОКС без дисплазии, что совпадает с данными ряда авторов [6; 25; 27; 61; 62; 91; 182; 223; 229; 233].

При изучении анамнестических данных, в зависимости от сопутствующей патологии, нами было установлено, что в группе с ОКС и СНДСТ чаще встречалась АГ, стабильная стенокардия, хронический бронхит, холецистит, язвенная болезнь желудка и 12пк,  $p < 0,05$ , что совпадает с данными ряда авторов о высокой частоте коморбидного фона у данных пациентов [71; 78; 91; 146; 151; 152; 163].

Нарушения ритма и проводимости статистически значимо чаще встречались у пациентов с ОКС в сравнении с пациентами без СНДСТ: 85% (96 пациентов) и 71% (91 пациент), соответственно, что совпадает с данными ряда авторов - частота выявления ЖЭ колеблется от 18% до 91%, наджелудочковых экстрасистол: 16 - 80% [17; 31; 119; 187; 254]. В основе этого лежит сам процесс дисплазии соединительной ткани: патогенетическими факторами нарушения сердечного ритма считают миксоматозную дегенерацию проводящей системы сердца, а также внутрисердечных нервных волокон, створок (особенно задней), митральную регургитацию – это генетически детерминированный процесс, в основе лежит дефект синтеза коллагена III типа и гипомагниемия [56; 134; 273]. В генезе наджелудочковых аритмий у пациентов с СНДСТ при ПМК особое значение придается раздражению субэндокардиальных участков левого предсердия регургитирующей струей крови, что приводит к развитию очагов эктопического возбуждения [116]. Среди причин желудочковых нарушений ритма рассматривают: гиперсимпатикотонию, аномальную тракцию папиллярных мышц, множественные хорды в полости ЛЖ [164].

По результатам нашего исследования дисплазия соединительной ткани приводила к более тяжелому течению ОКС и дебютом ишемической болезни сердца являлось именно экстренное состояние в виде инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии - при СНДСТ ОКС с подъемом сегмента ST встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов без СНДСТ - 72% и 39%, соответственно.

Осложнения ОКС встречались в 75,2 % случаев у пациентов первой группы и в 21,3 % у пациентов второй группы, причем, наиболее частым осложнением ОКС у пациентов первой группы была ПОАС, которая формировалась у 42 % пациентов, что подтверждает факт влияния дисплазии соединительной ткани на клиническое течение ОКС и развитие его осложнений. Ряд авторов (Ю. А. Медведев, Д. Е. Мацко и др.) склонны

считать, что в этиопатогенезе многих врожденных аневризм принимает участие «дефектный коллаген», как это имеет место при некоторых встречающихся генетически обусловленных синдромах: Элерса - Данло, Марфана и др., так и при СНДСТ [123; 165].

Высокий уровень Нсу встречается более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца [16; 32; 37; 48; 67; 168], что совпадает с полученными нами результатами: у пациентов с ОКС и СНДСТ повышение уровня Нсу отмечалось значимо чаще, а именно в 88% случаев, чем у пациентов с ОКС, где количество пациентов с высоким уровнем Нсу составило 72% и в группе с СНДСТ 25%. В контрольной группе у всех исследуемых уровень Нсу укладывался в референсный интервал. Таким образом, мы можем сделать вывод, что сама дисплазия соединительной ткани отрицательно влияет на уровень Нсу, приводя к появлению и прогрессированию острых и хронических форм ИБС.

Достоверно значимо более высокий уровень Нсу встречался у пациентов с тяжелым течением ОКС: ОКСпСТ - 49,2 [34,7; 54,3] мкмоль/л, в сравнении с группой пациентов с ОКСбпСТ - 33,3 [21,3; 35,8] мкмоль/л,  $p < 0,001$ , на фоне СНДСТ. Это может иметь следующее объяснение: высокие концентрации Нсу усиливают окислительный стресс, обладают выраженным цитотоксическим действием, тромбогенным и атерогенным эффектами [68]. Способность высокого уровня Нсу к усиленному образованию тромбов по мнению многих авторов связана с: 1) нарушением перехода плазминогена в плазмин и снижением фибринолитической активности [48]; 2) внедрением в сосудистую стенку серосодержащих субстанций [56; 58]; 3) повышением активации фактора V и протромбина [77]; 4) увеличением адгезии тромбоцитов, агрегации и активации биосинтеза тромбоксанов [77; 83; 117]; 5) воздействием на естественные антикоагулянты, которые вырабатываются стенкой сосуда: антитромбин III, тромбомодулин, простациклин и т.д. [118; 219]; 6) связыванием Нсу не с альбумином, а с активированными

протеиназами:  $\alpha$ -2-макроглобулином, фибронектином, трансферритином и другими крупномолекулярными белками крови [120]. Кроме этого, при тромбозе глубоких вен, рядом авторов установлено наличие корреляции Нсу с фибриногеном, фактором Виллебранда и Д - димером [139; 170].

Высокий уровень Нсу приводит к увеличению содержания ЛПОНП и ЛПНП, уменьшению выработки сульфатированных гликозаминогликанов, эндотелиального релаксирующего фактора и стимуляции сериновых протеаз – это приводит к гибели эндотелиоцитов и вазоконстрикции. Кроме этого, вазоконстрикция коронарных сосудов может усиливаться при недостатке оксида азота в эндотелиоцитах, вызванного высоким уровнем плазменного Нсу, и определять степень повреждения миокарда [58; 275]. Так же, высокий уровень Нсу приводит к активации свободно-радикального окисления [34; 118]. Таким образом, усиление процессов атерогенеза и тромбообразования, вызванное высоким уровнем Нсу, устанавливает степень эндотелиальной дисфункции. По мнению ряда авторов, одна из гипотез повреждения эндотелия сосудов начинается с апоптоза спящих эндотелиальных клеток с дальнейшей интенсификацией процессов пролиферации в сосудах, особенно к избыточной выработке коллагена и, в результате, приводящих к изменениям эндотелия коронарных артерий. Маслов А.П. с соавторами, установил наличие значимой связи между уровнем Нсу и толщиной стенки *arteria carotis interna* [34; 60; 118].

Нами получены данные, что максимальный уровень Нсу встречался у пациентов с осложненным течением ОКС: кардиогенный шок, отек легких - 52,3 [37,7; 56,1] мкмоль/л и 49,4 мкмоль/л [33,2; 52,1] мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ), соответственно, что подтверждает результаты исследований других авторов [60; 117; 122; 281].

При проведении корреляционного анализа были установлены значимые связи между уровнем Нсу и уровнем Mg у пациентов в группе с ОКС и СНДСТ: отрицательная очень сильная  $r = - 0,97$ ,  $p < 0,001$ , в группе ОКС связь



тоже была отрицательная, но менее выраженная  $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ , что может иметь следующее объяснение - ионы Mg обладают стабилизирующим воздействием на клетку. Получены данные, подтверждающие незаменимую роль Mg в усвоении витаминов B1, B6 и витамина C [5; 18; 54; 161], при гипомagneмии уменьшается концентрация витаминов B в крови, способствуя повышению уровня Hcy - значительная часть Hcy вновь превращается в метионин, главным образом под действием фолат- и кобаламинзависимых ферментов, катаболизм Hcy осуществляется путем превращения в цистеин в необратимой реакции транссульфатирования, зависящей от витамина B6. Таким образом, важную роль в метаболизме Hcy выполняют витамины B6, B12 и фолиевая кислота. Витамины B6, B12 и фолиевая кислота являются важными кофакторами в гомоцистеин-метиониновом метаболизме, поэтому низкий уровень витаминов группы B (B6, B12) и фолиевой кислоты приводит к нарушению повторного метилирования Hcy в метионин и, следовательно, к накоплению Hcy [270].

В группе пациентов как с ОКС, так и с ОКС и СНДСТ были определены статистически значимые изменения уровней Hcy, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности в сравнении с группой контроля, при этом в группе пациентов с ОКС и СНДСТ изменения уровней Hcy, ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ОКС, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже. Также, было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей между уровнями Hcy, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности, что косвенно свидетельствует о том, что изменение уровня одного из них влияет на изменение уровня другого, или о наличии общей причины для повышения уровней Hcy, ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности и уменьшения уровня ЛПВП в группе пациентов как с ОКС, так и более выраженной степени в группе пациентов с ОКС и СНДСТ. При этом в группе пациентов с ОКС и СНДСТ сила взаимосвязей была сильнее. Полученные нами данные

совпадают с результатами ряда исследователей – высокий уровень Нсу неблагоприятно влияет на липидный обмен – прогрессирование атеросклероза, опосредованно через нарушение механизмов регуляции сосудистого тонуса и потенцирования коагуляционного каскада, путем: гиперагрегации тромбоцитов, нарушения функциональной активности тканевого активатора плазминогена, связывания липопротеидов с фибрином и ингибирование естественных антикоагулянтов [65; 143; 168; 219].

При проведении корреляционного анализа установлено наличие прямых значимых связей между ОР и Нсу: прямая очень сильная связь в группе ОКС и СНДСТ  $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$  и прямая связь средней силы в группе ОКС  $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ . Оксипролин – это аминокислота, которая входит в состав только коллагена, она не включается в полипептидную цепь в процессе трансляции белка на рибосомах, синтезируется в ходе посттрансляционной модификации антецессора коллагена. В результате идет гидроксилирование пролина, который уже входит в полипептидную цепь, поэтому ОР, который идентифицируют в жидких средах организма, всегда является продуктом катаболизма коллагена. Высокий уровень ОР возникает в результате интенсификации диссимиляции коллагена – основного звена экстрацеллюлярного матрикса, который обеспечивает эластичность и прочность тканей. Диагностированные нарушения обмена коллагена, свидетельствуют о системных процессах, происходящих в организме и участвующих в развитии ряда болезней [139]. В нашем исследовании мы установили следующую закономерность, чем выше уровень ОР и, соответственно, степень тяжести дисплазии, тем ниже уровень магния, который контролирует уровень всасывания витаминов группы В и, как следствие, развитие гипергомоцистеинемии.

Мы в своем исследовании установили наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнем Нсу и структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов как в группе с ОКС, так

и в группе с ОКС и СНДСТ, однако сила корреляционной связи была выше у пациентов с ОКС – высокий уровень Нсу является одним из независимых фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Rodionov R.N. с соавторами установил наличие взаимосвязи между содержанием Нсу и структурой миокарда, его контрактильной функцией [148; 286]. Полученные нами данные – наличие сильной обратной корреляционной связи между уровнем Нсу и ФВ ЛЖ  $r = -0,88$ ,  $p < 0,001$  пациентов с ОКС совпадают с результатами Зуховицкой Е.В., которая изучала взаимосвязи структурных и функциональных параметров сердца с уровнями Нсу, у больных с ХСН и нарушениями ритма сердца - по мере нарастания тяжести ХСН и снижения ФВ наблюдается увеличение уровня Нсу в плазме крови [73].

При проведении корреляционного анализа нами получены следующие результаты: выявлена прямая значимая очень сильная связь между Нсу и ЖЭ у пациентов в группе с ОКС и СНДСТ и сильная связь между Нсу и ЖТ,  $p < 0,001$ , что совпадает с данными Зуховицкой Е.В. - уровень Нсу ассоциируется с возникновением желудочковых нарушений ритма, возможность их развития была связана с уровнем  $\text{Hcy} > 11,98$  мкмоль/л [73].

Нами отмечено незначительное количество клинических исследований, демонстрирующих взаимосвязь между уровнем Нсу и ФП - повышенный уровень Нсу ассоциирован с наличием неклапанной ФП [274]. Полученные нами результаты совпадают с данными Marcucci R. – у пациентов с ОКС и СНДСТ установлена прямая сильная связь между Нсу и ФП,  $p < 0,001$ .

Мы полагаем, что выявленный наиболее высокий уровень Нсу у пациентов в группе с ОКС и СНДСТ может быть обусловлен целым рядом патологических процессов и может свидетельствовать о перспективности и необходимости дальнейшего изучения уровня Нсу как предиктора развития осложненного течения ОКС как на фоне СНДСТ, так и без СНДСТ.

При изучении содержания Mg получены следующие результаты: у пациентов с ОКС и СНДСТ гипомagneмия имела место в 91% случаев и

52% случаев у пациентов с ОКС: 0,63 [0,51; 0,77] ммоль/л и 0,82 [0,75; 0,89] ммоль/л,  $p < 0,05$ , соответственно. Нами найдено этому следующее объяснение – значимую роль у пациентов с СНДСТ играет дефицит ионов Mg, при котором происходит усиленная деградация коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных цепей гиалуроната, который входит как кофактор в состав более чем 300 ферментов [53; 96; 126; 161; 166; 253; 256; 283].

У пациентов с ОКСпСТ содержания Mg было статистически значимо ниже, в сравнении с пациентами ОКСбпСТ на фоне СНДСТ, что уровень Mg в подгруппе пациентов с подъёмом сегмента ST и наличием СНДСТ: 0,60 [0,59; 0,61] ммоль/л и 0,65 [0,63; 0,67] ммоль/л,  $p < 0,05$ . Этому мы тоже нашли объяснение в литературных источниках: при возникновении острой патологии в организме потребность в Mg возрастает, и она пополняется за счет поступления ионов Mg из тканей, этот процесс мы наблюдаем и при ОКС [18; 49; 144; 185; 210; 283]. Также, обмен Mg в организме связан с динамическими изменениями чувствительности минералкортикоидных рецепторов и адренергических механизмов – уменьшение концентрации уровня Mg в плазме крови после острой активации бета-адренорецепторов адреналином [166; 208; 225; 234]. Все вышеописанное указывает, что стресс играет важную роль в развитии дефицита Mg.

Нами было установлено, что нарушения ритма и проводимости статистически значимо диагностировались чаще у пациентов с гипوماгнемией на фоне СНДСТ, что совпадает с данными литературы [49; 290]. Mg является одним из ключевых элементов метаболических реакций по образованию, накоплению и утилизации энергии, участвует в синтезе белков, в т. ч. коллагена соединительной ткани, обмене нуклеиновых кислот и липидов. Он играет важную роль в регуляции состояния клеточной мембраны, процессах трансмембранного переноса ионов кальция и натрия. Поэтому Mg в первую очередь определяет нормальную работу нервной

ткани, в т. ч. проводящей системы сердца [5; 210]. Одним из характерных проявлений дефицита Mg являются нарушения ритма сердца. Влияние Mg на ритм сердца осуществляется посредством воздействия на транспорт ионов, ответственных за формирование потенциала действия. При гипомагниемии в тканях нарушается трансмембранный обмен, повышается электрическая возбудимость кардиомиоцитов, что может приводить к тахикардии и эктопическим аритмиям. Кроме того, Mg способен ингибировать симпатические влияния на сердце [126; 290].

По результатам нашего исследования в группе пациентов с ОКС и СНДСТ при 3 степени тяжести клинической выраженности синдрома дисплазии уровень Mg был статистически значимо ниже - 0,58 [0,5; 0,67] ммоль/л, чем у пациентов со 2 и 1 степенью: 0,61 [0,55; 0,71] ммоль/л и 0,65 [0,58; 0,74] ммоль/л, соответственно,  $p < 0,05$ . Этому мы нашли следующее объяснение в литературе - ионы Mg входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, при недостаточности Mg нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген, и от уровня Mg зависит тяжесть дисплазии [13; 252]. Кроме этого, накопление неполноценного, дефектного коллагена при дисплазии связано с нарушением активности фермента аденилатциклаза, отвечающий за его удаление, который является магнием-зависимым [10; 11].

В нашей работе выявлено, что в группе пациентов с ОКС и СНДСТ уровни Mg, ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), по сравнению с группой с ОКС, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ). Это связано с тем, что Mg оказывает профилактическое действие на процессы атеросклероза в сосудах, в том числе коронарных. Дефицит Mg всегда сопровождается увеличением содержания ЛПНП. Это позволяет говорить и о гиполипидемических возможностях Mg при лечении больных с коронарной патологией [295].

Недостаток Mg замедляет синтез всех структур соединительной ткани, при этом усиливая деградацию соединительной ткани [53; 96; 177], приводя к развитию систолической и диастолической дисфункций миокарда и повышая жесткость артерий [96; 172; 177], уменьшая антиоксидантную защиту [49], приводя к ремоделированию сердца и развитию аневризм при острой патологии, что мы и получили в своем исследовании - при проведении корреляционного анализа нами установлено наличие прямой очень сильной значимой связи между Mg и развитием аневризмы в группе ОКС и СНДСТ  $r=0,96$ ,  $p<0,001$  и прямая связь средней силы в группе ОКС  $r = 0,65$ ,  $p<0,05$ .

Далее в нашем исследовании мы рассмотрели вопросы развития депрессивного синдрома у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ и без него. Чапала Т.В. в своём исследовании подтвердила факт широкой распространенности депрессии у больных ССЗ, что совпало с нашими результатами [171]. Частота встречаемости депрессии среди пациентов с ОКС и СНДСТ составила 72%, в группе пациентов с ОКС – 39%, а в группе пациентов только с дисплазией 37%. Это позволило нам убедиться в существенном вкладе ДСТ в развитие депрессивных расстройств, что совпадает с данными ряда авторов [74; 105; 134; 158; 193, 228].

Нами установлено, что степень ДСТ влияла на частоту встречаемости депрессии у пациентов с ОКС: при 3 степени тяжести дисплазии депрессия диагностирована в 95%; у пациентов со 2 степенью – 70%; при 1 степени – 23%,  $p<0,05$ . Таким образом, мы видим, что ОКС, приводит к более частой встречаемости депрессии у пациентов с дисплазией: на 37% больше при третьей степени, на 36% при второй и на 23% при первой степени.

Мы этому нашли следующее объяснение: в группе пациентов с депрессией и с ОКС на фоне СНДСТ и уровень Mg был статистически значимо ниже - 0,62 [0,51; 0,71] ммоль/л, чем у пациентов с ОКС - 0,80 [0,71; 0,87] ммоль/л и пациентов СНДСТ 0,88 [0,75; 0,99] ммоль/л,  $p<0,05$  и это повлияло на частоту встречаемости депрессии. Mg принимает участие в

процессах регулирования действия рецепторов глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) в головном мозге. Данные рецепторы выполняют значимую функцию в процессах памяти и обучении. Глутамат очень важный нейротрансмиттер, который необходим для физиологической работы мозга, но в гиперконцентрации он приводит к чрезмерной стимуляции клеток, что в конечном итоге приводит к гибели клеток и ассоциировано с развитием депрессии и тревоги. Mg тормозит действие глутамата на NMDA - рецепторы, таким образом, если в организме наблюдается гипомагниемия, то часть NMDA - рецепторов заблокированы. Altura В. было обнаружено снижение уровня Mg в спинномозговой жидкости у пациентов с депрессивными расстройствами [198]. На основании вышеизложенного, можно предположить, что Mg может быть эффективен при лечении и профилактике депрессии [261].

По результатам нашего исследования в группе пациентов с депрессией с ОКС на фоне СНДСТ уровень Нсу был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ОКС и группе пациентов СНДСТ, этому мы нашли следующее объяснение. Нсу может оказывать прямое нейротоксическое действие через индукцию апоптоза и NMDA - опосредованную эксайтотоксичность, а его метаболит гомоцистеиновая кислота также является эксайтотоксичной. В эксперименте было показано, что воздействие Нсу на нейроны гиппокампа крыс приводит к активации поли-АДФ-рибозной полимеризации и истощению NAD, которые предшествуют митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, активации каспазы и апоптозу нейронов. Вероятно, высокий уровень Нсу может привести к повреждению головного мозга и психоневрологическим расстройствам. По литературным данным у 50% стационарных пациентов с депрессией регистрируются повышенные уровни Нсу и у них были более выраженные баллы по шкале оценки депрессии по Гамильтону [193; 195; 209; 215; 282].

## 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 гипомагниемия 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, липопротеидов 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 Елыкомову В.А. и Копылову А.Н. у пациентов с ОКС, 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 алгоритмы 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВСС	Внезапная сердечная смерть
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГКА	Гипоплазия коронарных артерий
ДИ	Доверительный интервал
ДСТ	Дисплазия соединительной ткани
ЖЭ	Желудочковые экстрасистолы
ЖТ	Желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	Задняя стенка левого желудочка
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМпST	Инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
ИМбпST	Инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
КДР	Конечный диастолический размер
КСР	Конечный систолический размер
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Липопротеиды
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОН	Липопротеиды очень низкой плотности
МЖП	Межжелудочковая перегородка
ММ	Мышечные мостики
НСТ	Нестабильная стенокардия

ОКС	Острый коронарный синдром
ОПАС	Острая постинфарктная аневризма сердца
ПМК	Пролапс митрального клапана
ПООА	Патологическое отхождение огибающей артерии
ПЖ	Правый желудочек
СВЭ	Субвентрикулярная экстрасистола
СН	Сердечная недостаточность
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ССС	Сердечно-сосудистая система
СНДСТ	Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
УД	Уровень депрессии
ФВ	Фракция выброса
ФП	Фибрилляция предсердий
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	Число дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	Электрокардиография
Нсу	Гомоцистеин
NMDA	N-метил- D-аспартат
Mg	Магний
ОР	Оксипролин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашева, Е. В. Особенности нарушений ритма сердца у молодых людей с малыми аномалиями его развития: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Е.В. Абашева: Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Нижний Новгород, 2007. – 20 с. – Текст: непосредственный.
2. Абашева, Е. В. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у призывников. Клинико-функциональные особенности / Е. В. Абашева. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (прил. 3). – С. 4.
3. Абакумова, Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Л. Н. Абакумова, Т. Н. Кадурина. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–20.
4. Абдуллаев, А. А. Острый коронарный синдром: характеристика и лечение / А. А. Абдуллаев, У. А. Исламова, С. И. Бабатова, З. А. Гайдарова [и др.]. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2011. – № 4 (2). – С. 3.
5. Акарачкова, Е. С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека / Акарачкова Е. С. – Текст: непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 5. – С. 6–10.
6. Аксенов, С. И. Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение) / С. И. Аксенов, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, Ю. Т. Игнатьев. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2016. – №2. – С. 27–30.
7. Акимова, М. А. Язвенная болезнь, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: клиника, диагностика: диссертация на соискание

ученой степени кандидат медицинских наук / Акимова М. А. – Омск, 2009. – 140 с. – Текст: непосредственный.

8. Алекян, Б. Г. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б. Г. Алекян, С. А. Абугов, Д. А. Андреев [и др.]. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 679–687.

9. Андреев, Е. Ю. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е. Ю. Андреев, И. С. Явелов, М. М. Лукьянов, А. Н. Вернохаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 24–34.

10. Андриященко, И. В. Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта / И. В. Андриященко, Е. В. Малинина. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2015. – № 7. – С. 26–29.

11. Арсентьев, В. Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 231 с. – ISBN 978-5-299-00617-9. – Текст: непосредственный.

12. Афанасьев, С. А. Разработка фундаментальных аспектов формирования морфофункциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / С. А. Афанасьев, М. В. Егорова, Д. С. Кондратьева, А. Ф. Канев [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 44–49.

13. Бабушкина, Н. В. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия / Н. В. Бабушкина. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2015. – № 2. – С. 82–86.

14. Багманова, З. А. Аномалии коронарных артерий: учебное пособие / З. А. Багманова. – Уфа: Изд-во ФГБОУ Минздрава России, 2017. – 92 с.

15. Балуда, В. П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг [и др.]. – Москва, 1999. – 297 с. – Текст: непосредственный.
16. Баранова, Е. Н., Клиническое значение гомоцистеинемии /Е. Н. Баранов, Е. Е. Большакова. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 12-18.
17. Барбараш, О. Л. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным Российского регистра острого коронарного синдрома «Рекорд-3» / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, И. С. Быкова, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 122–131.
18. Барышникова, Г. А. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции /Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, И. И. Степанова, О. Е. Блохина. – Текст: непосредственный // Cosilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 67–73.
19. Батыров, З. С. Диагностика острого коронарного синдрома в Кабардино-Балкарской Республике и оценка качества неотложной кардиологической помощи / З. С. Батыров, А. М. Инарокова. – Текст: непосредственный // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. – 2012. – №2 (46). – С. 175–180.
20. Батыров, З. С. Клинические и эпидемиологические особенности пациентов с острым коронарным синдромом в Кабардино-Балкарской Республике / З. С. Батыров, И. Л. Семенова, А. М. Инарокова, М. Я. Имагожева. – Текст: непосредственный // Инновации в современной медицине: материалы международной медицинской конференции. – Стамбул, 2011. – С. 51.
21. Батыров, З. С. Анализ факторов риска и причин летальности у пациентов с острым коронарным синдромом в Кабардино-Балкарской

Республике / З. С. Батыров, А. М. Инарокова. – Текст: непосредственный // Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. – 2013. – № 2 (II). – С. 27–30.

22. Бедяева, М. В. Психовегетативный синдром при дисплазии сердца у лиц молодого возраста / М. В. Бедяева, О. Ю. Скрицкая, В. В. Кузнецова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (прил. 3). – С. 29.

23 Беккер, К. Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К. Н. Беккер, В. Ю. Мишланов, А. В. Каткова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 1. – С. 24–30.

24. Беленький, А. Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинико-инструментальная характеристика: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А. Г. Беленький. – Текст: непосредственный. – Москва: Институт ревматологии РАМН, 2004. – 51 с.

25. Белов, Ю. В. Состояние коронарных артерий при дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Белов, О. М. Богопольская. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 89–93; Ватутин, Н. Т.??? / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная, Е. В. Кетинг. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 92–98.

26. Белозеров, Ю. М. Проплапс митрального клапана у детей и подростков / Ю. М. Белозёров, И. М. Османов, Ш. М. Магомедова. – Москва: Медпрактика-М, 2009 (Люберцы (Моск. обл.): ПИК ВИНТИ). - 131 с.: ил., табл.; 21 см. – ISBN 978-5-98803-200-7 // Российская государственная библиотека: официальный сайт. – URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004345631> (дата обращения: 2009). – Режим доступа для авториз. пользователей. – Текст: электронный.



27. Бен Салха, М. Фено- и генотипические характеристики недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина, И. А. Усачев, М. Н. Дмитриева. – Текст: непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 33–39.
28. Бобровская, Е. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда / Е. Е. Боровская, Н. Н. Бурова, В. Е. Кон. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (5). – С. 539–542.
29. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14.
30. Боровиков, В. П. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии / В. П. Боровиков, М. А. Гуревич, Н. А. Кузьменко. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2017. – №11. – С. 776–779.
31. Бугаева, И. В. Некоторые клиничко-электрокардиографические особенности, ассоциируемые с сочетанным кардиальным и билиарным диспластическим синдромом / И. В. Бугаева, В. Ф. Антюфьев, Л. Н. Будкаръ. – Текст: непосредственный // Уральский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 28–30.
32. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека / А. В. Бутенко. – Текст: электронный // Молодой ученый: электронный журнал. – 2016. – № 1. – С. 78–82. – URL: <https://moluch.ru/archive/105/24912/> (дата обращения: 12.10.2019).
33. Васильев, А. П. Нейроциркуляторная дистония / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, Т. В. Дубова. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2017. – № 8. – С. 2–19.

34. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев. – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.
35. Верещагина, Г. Н. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста / Г. Н. Верещагина, О. В. Лисиченко. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 64–67.
36. Верещагина, Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей / Г. Н. Верещагина. – Новосибирск: НГМУ, 2008. – 37 с. – Текст: непосредственный.
37. Верткин, А. Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский. – Текст: непосредственный // Фарматека. – 2007. – № 14. – С. 14–18.
38. Викторова, И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / И. А. Викторова. – Омск: ОмГМА, 2004. – 41 с. – Текст: непосредственный.
39. Воронина, Л. П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия / Л. П. Воронина. – Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – Т. 102, № 3. – С. 29–31.
40. Воронина, Л. П. Гомоцистеин и функциональное состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.]. – Текст: непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 36–39.
41. Гаглоева, Л. М. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с

синдромом дисплазии соединительной ткани / Л. М. Гаглоева, Т. Н. Инзель, С. В. Ковальский. // Урология. – 2000. – № 3. – С. 8–9.

42. Ганелина, И. Е. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. – [2-е изд., перераб. и доп.] / под ред. И. Е. Ганелиной. – Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – Текст: непосредственный.

43. Гладких, Н. Н. Пропалс митрального клапана: клиничко-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Н. Н. Гладких: Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2009. – 40 с. – Текст: непосредственный

44. Глотов, А. В. Физическая работоспособность и адаптационные возможности кардиореспираторной системы молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Глотов, О. В. Плотникова, Е. А. Иванова. Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 94–97.

45. Глотов, А. В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А. В. Глотов; Новосибирская государственная медицинская академия. – Новосибирск, 2005. – 39 с. – Текст: непосредственный.

46. Гнусаев, С. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, А. Ф. Виноградов. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 39–43.

47. Гнусаев, С. Ф. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / С. Ф. Гнусаев, Ю. С. Апенченко, И. И. Иванова [и др.]: пособие для врачей. – Москва, 2004. – 23 с. – Текст: непосредственный.

48. Гордиенко, А. Гипергомоцистеинемия у больных с различными формами коронарной болезни сердца / А. Гордиенко, А. Барсуков, Д. Сердюков, Е. Стариенко. Текст: непосредственный // Врач. – 2011. – № 11. – С. 43–45.
49. Городецкий, В. В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. – Москва: Медпрактика, 2003. – 44 с. – Текст: непосредственный.
50. Грацианский, Н. А. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / Н. А. Грацианский; [комитет экспертов ВНОК]. Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 8 (прил. 1). – С. 411–440.
51. Григорович, Э. Ш. Морфофункциональная характеристика органов и тканей полости рта у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: специальность 14.00.25: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Григорович Э. Ш. – Омск, 2003. – 22 с. – Текст: непосредственный.
52. Громова, О. А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО: пособие для врачей / под ред. В. М. Сидельниковой. – Москва, 2006. – 124 с. – Текст: непосредственный.
53. Громова, О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – Москва.: ПротоТип, 2006. – 234 с. – Текст: непосредственный.
54. Громова, О. А., Метаболомный компендиум по магнию оротату / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачева. – Текст: непосредственный // Кардиология и ангиология. – 2015. – №3. – С. 14–26.
55. Громова, О. А. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия / О. А. Громова [и др.]. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2016. – №9. – С. 96–103.

56. Давыдчик, Э. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Л. В. Никонова. – Текст: непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 9–13.
57. Давтян, К. У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давтян К. У.; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова. – Санкт-Петербург, 2010. – 22 с. – Текст: непосредственный.
58. Даурова, М. Д. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / М. Д. Даурова, Д. У. Бигаева, Т. М. Гатагонова, Л. З. Болиева, А. И. Овсянникова. – Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 52–55.
59. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2. – С. 37–40.
60. Денисова, А. Г. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, Е. Р. Кулюцина, О. А. Левашова. – Текст: непосредственный // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 25–29.
61. Домницкая, Т. М. Аномально расположенные хорды сердца / Т. М. Домницкая. – Москва: Медпрактика-М, 2007. – 96 с. – Текст: непосредственный.
62. Дрокина, О. В. Клиническая значимость оценки жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия при дисплазии соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук / Дрокина О. В.; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2014. – 22 с. – Текст: непосредственный.

63. Друк, И. В. Состояние коронарных артерий при дисплазиях соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, В. В. Кузнецова. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5 (прил.). – С. 30–32.

64. Евсевьева, М. Е. О возможной взаимосвязи артериальной гипертензии и дисплазии соединительной ткани / М. Е. Евсевьева, Г. Л. Никулина, С. И. Горбунова [и др.]. // Человек как объект комплексного исследования: сборник научных трудов. – Ставрополь, 2003. – С. 243–245.

65. Евтушенко, С. К. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) / С. К. Евтушенко, Д. А. Филимонов. – Текст: непосредственный // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 7 (61). – С. 19–30.

66. Патент на изобретение №2665387 Российская Федерация. Способ диагностики дисплазии соединительной ткани: заявл. 04.05.2017; опубл. 29.08.2018 / Елыкомова В. А., Копылова А. Н. – Текст: непосредственный.

67. Ефимов, В. С. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство / В.С. Ефимов [и др.]. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2013. – 79 с. – Текст: непосредственный.

68. Звягина, В. И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / В. И. Звягина. – Текст: непосредственный // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 52–57.

69. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор / Э. В. Земцовский. – Санкт-Петербург: Ольга, 2007. – 80 с. – Текст: непосредственный.

70. Земцовский, Э. В. Проплапс митрального клапана: «много шума из ничего» или реальная и нерешенная проблема? / Э. В. Земцовский, Э. Г.

Малев, С. В. Реева. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9. – С. 69–74.

71. Земцовский, Э. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э. В. Земцовский. – Текст: непосредственный // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С.5–9.

72. Зунга, В. Диагностика здоровья. Психологический практикум / В. Зунга (адаптация Т.И. Балашовой) под ред. Г.С. Никифорова. – Текст: непосредственный // СПб.: Речь, 2007. 950 с. – Текст: непосредственный.

73. Зуховицкая, Е. В. Взаимосвязь структурных и функциональных параметров сердца с уровнями гомоцистеина, триптофана и серотонина у больных хронической сердечной недостаточностью: специальность 14.00.06: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зуховицкая Е. В.; Белорусский государственный медицинский университет. – Минск, 2010. – 21 с. – Текст: непосредственный.

74. Иванченко, Д. Н. Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: влияние на прогноз / Д. Н. Иванченко, Н. П. Дорофеева, С. В. Шлык. – Текст: непосредственный // Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2015. – Текст: непосредственный.

75. Измestьев, С. В. Иммунные механизмы компенсации гипергомоцистеинемии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Чита, 2013. – 16 с. – Текст: непосредственный.

76. Ильямакова, Н.А. Прогнозирование развития стабильной артериальной гипертензии у мужчин с нейроциркуляторной дистонией: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Н. А. Ильямакова; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2010. – 138 с. – Текст: непосредственный.

77. Исакова, Б. К. Гипергомоцистеинемия – фактор риска коронарной болезни сердца / Б.К. Исакова. – Текст: непосредственный // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 17–22.
78. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2009. – 704 с. – Текст: непосредственный.
79. Кадурина, Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5 (прил.). – С. 2–5.
80. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. – Санкт-Петербург: Невский диалект, 2000. – 271 с. – Текст: непосредственный.
81. Калашникова, Л. А. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения / Л. А. Калашникова, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова. – Текст: непосредственный // Инсульт. – 2006. – № 17. – С. 4–14.
82. Калинина, И. Ю. Факторы риска и диагностика атеросклероза у пациентов с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани в возрасте 45-60 лет: специальность 14.01.04: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Калинина Инга Юрьевна. – Омск, 2015. – 21 с. – Текст: непосредственный.
83. Каражанова, Л. К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, А. С. Жунуспекова. – Текст: непосредственный // Наука и здравоохранение (Казахстан). – 2016. – №4. – С. 129–144.
84. Катамадзе, Н. О. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска /



- Н. О. Катамадзе, Л. Л. Берштейн, Ю. Н. Гришкин. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 76–84.
85. Кашталап, В. В. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона / В. В. Кашталап, Д. Ю. Седых, О. Л. Барбараш. – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 51–55.
86. Киселев, А. Р. Вегетативная дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Р. Киселев. – М.: Lambert Academic Publishing, 2011. – 128 с.
87. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, 2020. – С. 12–25.
88. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, 2020. – С. 18–22.
89. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / под ред. А. И. Мартынова. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 3, № 1.2. – С. 137–209.
90. Кожокарь, К. Г. Влияние неконвенционных факторов риска на тяжесть течения острого коронарного синдрома у пациентов, проживающих в условиях севера / К. Г. Кожокарь, И. А. Урванцев, К. Ю. Николаев. – Текст: непосредственный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – №3. – С. 59–61.

91. Комарова, И. Б. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте / И. Б. Комарова, В. П. Зыков. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 5. – С. 10–15.
92. Концевая, А. В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А. В. Концевая, О. М. Драпкина [и др.]. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156–166.
93. Костюченко, Г. И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: пособие для врачей / Г. И. Костюченко, З. С. Баркаган. – Москва, 2003.
94. Костюченко, Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция / Г. И. Костюченко. // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 32–40.
95. Кочетов, А. Г. Методы статистической обработки медицинских данных / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко [и др.]. – Москва: РКНПК, 2012. – 42 с. – Текст: непосредственный.
96. Кочнева, Е. В. Дефицит магния в клинической практике / Е. В. Кочнева // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 37–51.
97. Круглов, В. Диагноз: ишемическая болезнь сердца / В. Круглов. – Москва: Феникс, 2010. – 254 с. – Текст: непосредственный.
98. Кубышкин, В. Ф. Фенотипические, морфологические и иммуногистохимические особенности при варикозной болезни у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / В. Ф. Кубышкин, Е. А. Захарьян. – Текст: непосредственный // Хірургія України. – 2006. – № 1. – С. 75–79.
99. Кузьмина-Крутецкая, С. Р. Болезни сердца и беременность / С. Р. Кузьмина-Крутецкая, М. А. Репина: методические рекомендации. – Москва, 2010. – 113 с. – Текст: непосредственный.

100. Кузьмичев, Б. Ю. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, М. С. Аджян. – Текст: непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 44–50.
101. Кузьмичев, Б. Ю. Оценка корреляционных связей между уровнем асимметричного диметиларгинина и показателями эндотелий – зависимой вазодилатации у пациентов с острым коронарным синдромом / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Воронина, Л. П. Полунина. – Текст: непосредственный // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 6–7. – С. 6–9.
102. Куимов, Ю. И. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Ю. И. Куимов, М. И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С. 25–31.
103. Кухарчук, В. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов [и др.]. – // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1 (38). – С. 7–42.
104. Кузьмичев, Б. Ю. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, М. С. Аджян. – Текст: непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 44–50.
105. Лебедев, А. В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается / А. В. Лебедев, Ю. А. Васюк. – Текст: непосредственный // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 39–45.
106. Лебедеенко, Т. Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук / Лебеденко Т. Н. – Омск, 1999. – 157 с. – Текст: непосредственный.

107. Липатова, Т. Е. Метаболизм соединительной ткани в патогенезе неспецифического язвенного колита / Т.Е. Липатова., М.А. Осадчук, Е.А. Исламова. – Текст: непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. XIII: [материалы 9-й Российской гастроэнтерологической недели / г. Москва, 20–23 октября 2003 г.], № 5 (прил.). – С. 63.

108. Логинов, С. В. Структура и частота встречаемости маркеров соединительнотканной дисплазии сердца у больных ишемической болезнью сердца / С. В. Логинов, Т. А. Кудряшова, Ю. Г. Шварц. – // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 11 – С. 97–97.

109. Логинова, Е. Н. Роль оротата магния в лечении аритмического синдрома на фоне дисплазий соединительной ткани / Е. Н. Логинова, Ю. В. Москвина, Г. И. Нечаева, И. В. Друк. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – №12. – С. 50–53.

110. Ложкина, Н.Г. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Е. А. Глебченко, М. Х. Хасанова, В. Н. Максимов, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С. 25–31.

111. Мадиева, М. Р. Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врожденных пороков сердца / М. Р. Мадиева, Т. Х. Рымбаева // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 94–112.

112. Мазаев, В. П. Патологическая пораженность населения и востребованность медицинских технологий / В. П. Мазаев, Е. С. Котовская, С. О. Соколова [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 92–93.

113. Малышева, И. С. 100 вопросов про болезни сердца / И.С. Малышева. – Москва: Центрполиграф, 2011. – 128 с. – Текст: непосредственный.
114. Мартынов, А. И. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов [и др.]. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2015. – №2. – С. 18–21.
115. Мартынов, А. И. Опыт длительного применения магния у пациентов с пролапсом митрального клапана / А. И. Мартынов, Е. В. Акатова О. П. Николин, И. В. Урлаева. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 298–302.
116. Мартынов, А. И. Пролапс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус / А. И. Мартынов [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 2. – С. 74–81.
117. Маслов, А. П. Исследование плейотропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. П. Маслов, Л. Н. Баженов, З. В. Гетман, Н. В. Рыжкова. – Текст: непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 53. – С. 67–71.
118. Маслов, А.П. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией / А. П. Маслов, А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова. – Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 18–24.
119. Масловская, М. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушения ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. В. Масловская, В. А. Лоллини. Минск: Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2014. – С. 68–74. – Текст: непосредственный.
120. Медведев, Д. В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д. В. Медведев, В. И. Звягина. – Текст: непосредственный // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 52–57.

121. Мирошниченко, И. И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицына, Н. Н. Кузнецова. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (17). – С. 224–227.
122. Мирошниченко, И. И. Количественное определение гомоцистеина посредством тандемной хроматомасс-спектрометрии с химической ионизацией / И. И. Мирошниченко, А. И. Платова, Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева. – Текст: непосредственный // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60. – Вып. 2. – С. 235–245.
123. Мирошникова, Е. П. Особенности течения и лечения инфаркта миокарда у больных с признаками дисплазии соединительной ткани: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мирошникова Е.П. – Симферополь., 2020. – 148 с. - Текст: непосредственный.
124. Михайлова, А. В. Особенности клинической картины и показателей физической работоспособности у спортсменов с синдромом дисплазии соединительной ткани / А. В. Михайлова, А. В. Смоленский. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2004. – № 82 (8). – С. 44–48.
125. Михайлова, К. В. Влияние гипергомоцистеинемии на нарушения внутрисосудистого свертывания крови и клиническое течение инфаркта миокарда: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михайлова К. В. – М., 2007. – 26 с. – Текст: непосредственный.
126. Недогода, С. В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля / С. В. Недогода. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 16–19.
127. Нечаева, Г. И. Выявление предикторов ранней и внезапной смерти при дисплазиях соединительной ткани как основа ее профилактики / Г. И.

Нечаева, И. А. Викторова, В. П. Конев, С. И. Викторов // Медицина критических состояний. Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 18–25.

128. Оганов, Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р. Г. Оганов. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 4–7.

129. Округин, С. А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С. А. Округин, Е. А. Кужелева, А. А. Гарганеева. – Текст: непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – №7 (1). – С. 76–83.

130. Ослопов, В. Н. Нарушение сердечного ритма и проводимости у спортсменов / В. Н. Ослопов [и др.] // Здоровье человека в XXI веке : [IX российская научно-практическая конференция] : сборник научных статей. – Москва, 2017. – С. 3–17. – Текст: непосредственный.

131. Панченко, Е. П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М., 1999. – 462 с.: ил. – ISBN 5-93305-001-6. – Текст: непосредственный.

132. Перепеч, Н. Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация / Н. Б. Перепеч. – Текст: непосредственный // Лекторий практического врача. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 70–81.

133. Петриков, А. С. Флебология. Фармакологическая коррекция гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых, Г. И. Костюченко, 2012. – № 4. – С. 24–27.

134. Погосова, Г. В. Депрессия новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Погосова Г. В. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2007. – № 4. – С. 86–90.

135. Подболотов, Р. А. Клиническое значение биомаркеров дисфункции миокарда и динамических параметров тромбообразования при остром

коронарном, диссертация / Р. А. Подболотов. – Саратов: Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, 2016. – 14 с. – Текст: непосредственный.

136. Подзолков, В. И. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 2. – С. 263–269.

137. Полонская, Я. В. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, И. С. Мурашов [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – № 162 (12). – С. 691.

138. Пономаренко, И. В. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска / И. В. Пономаренко, И. А. Сукманова, В. А. Елыкомов. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (6). – С. 13–19.

139. Потапов, М. П. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей / М. П. Потапов, Е. В. Ставер. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2013. – № 7 (4). – С. 25–32.

140. Потехина, Ю. П. Роль соединительной ткани в организме / Ю. П. Потехина. – Текст: непосредственный // Российский остеопатический журнал. – 2015. – № 3–4 (30–31). – С. 92–104.

141. Редькина, М. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острого коронарного синдрома у лиц молодого возраста / М. В. Редькина, И. А. Гребенщикова, С. Ю. Левашов. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4 (120) (прил. 1). – С. 82.

142. Розанов, В. Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков



и отдаленные результаты профилактического вмешательства: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Розанов В. Б. – М., 2007. – 144 с. – Текст: непосредственный.

143. Сергиенко, И. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / И. В. Сергиенко, М. В. Ежов, Г. Г. Арабидзе, М. Г. Бубнова, Т. В. Балахонова и др. - Текст: непосредственный // Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

144. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова. – Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.

145. Скородумова, Е. Г. Гендерные различия клинического течения и прогнозирования осложнений инфаркта миокарда левого желудочка в практике врача первого контакта / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова, А. В. Сиверина, А. В. Рысев. – Текст: непосредственный // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 61–66.

146. Сметанин, М. Ю. Дисплазия соединительной ткани и внезапная сердечная смерть / М. Ю. Сметанин. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 9–3. – С. 405–408.

147. Снежицкий, В. А. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2016. – № 1 (94). – С. 16–22.

148. Снежицкий, В. А. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий, В. М. Пырочкин. – Гродно: ГрГМУ, 2011.

149. Соколов, Ю. Н. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология / Ю. Н. Соколов, В. Г. Терентьев. – Киев: МОрИОН, 2011. – Текст: непосредственный.

150. Стражев, С. В. Применение венотонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани / С. В. Стражев, Г. И. Нечаева, Е. А. Темникова, В. М. Семченко. – Текст: непосредственный // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – № 1. – С. 25–28.
151. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине, принципы лечения и профилактики: учебно-методическое пособие / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, З. А. Зыкина [и др.]. – Текст: непосредственный. – Ижевск, 2015. – С. 44–45. – Текст: непосредственный.
152. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике / С. Н. Стяжкина, А. Д. Князев, И. И. Минаханов. – Текст: непосредственный // Современные инновации. – 2016. – Т. 5, № 7. – С. 57–64.
153. Султанова, О. Э. 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. – Текст: непосредственный.
154. Султанова, О. Э. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. Э. Султанова, Е. Н. Чернышева, Н. П. Сыроватская. – Текст: непосредственный // Инновация. Наука. Образование. – 2020. – № 22. – С. 690–696.
155. Султанова, О. Э. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике / О. Э. Султанова, Е. Н. Чернышева, А. В. Коханов, И. В. Севостьянова. – Текст: электронный // Современные

проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29937> (дата обращения: 21.11.2020).

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

157. Султанова, О. Э. 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. – Текст: непосредственный // Современная наука. – 2021. – № 4. – С. 229–234.

158. Султанова, О. Э. 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.

159. Сумин, А. В. Случай большой аневризмы левого желудочка у молодого больного / А. В. Сумин, Е. А. Девятьярова, А. В. Поддубный, И. А. Удовенко // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – № 9 (1). С. 109–112.

160. Тапильская, Н. И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеин зависимой эндотелиальной дисфункции / Н. И. Тапильская. – Текст: непосредственный // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 70–74.

161. Тарасов, Е. А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и терапии / Е. А. Тарасов [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 9. – С. 114–122.

162. Танхилевич, Б. Внезапная сердечная смерть: вопросы профилактики и лечения / Б. Танхилевич. – Текст: непосредственный // Новые медицинские технологии. – 2004. – № 8. – С. 17–18.

163. Терещенко, Ю. В. Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Терещенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2019. – №7. – С. 46–48.
164. Трисветова, Е. Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина. – Минск: Белпринт, 2006. – 104 с. – Текст: непосредственный.
165. Тюрин, В. Аневризмы восходящего отдела аорты с недостаточностью аортального клапана / В. Тюрин. – Текст: непосредственный // Врач. – 2002. – № 5. – С. 21–23.
166. Улубиева, Е. А. Влияние препарата магния на сердечно-сосудистую систему у женщин / Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (1). – С. 87–93.
167. Федорова, Н. В. Галектин-3 – перспективный биомаркер рискометрии при инфаркте миокард с подъемом сегмента ST в рамках ОКС / Н. В. Федорова, В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 49–55.
168. Филимонов, Д. А. Взаимоотношения гомоцистеина с системой гемостаза и возможности медикаментозной коррекции у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторы риска ее развития / Д. А. Филимонов, С. К. Евтушенко, Д. Ш. Дюба, В. А. Симонян. – Текст: непосредственный // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, № 3 (72). – С. 147.
169. Фисенко, А. П. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы / А. П. Фисенко, В. А. Гаврилова, Е. М. Домницкая. – Текст: непосредственный // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – № 3. – С. 80–83.
170. Цуканов, Ю. Т. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной

- болезни / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов. – Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 1. – С. 44–47.
171. Чапала, Т. В. Психологические факторы риска в клинической динамике ишемической болезни: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук / Чапала Т. В. – Самара. 2021. – 67 с. – Текст: непосредственный.
172. Чуканова, Е. И. Применение магния в лечении сосудистых заболеваний / Е. И. Чуканова. – Текст: непосредственный // Трудный пациент. – 2008. – № 5–6. – С. 4–7.
173. Шахматова, О. О. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции / О. О. Шахматова, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко. // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 42–50.
174. Шестерня, П. А. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 4–8.
175. Шилова, М. А. Внезапная смерть при дисплазии соединительной ткани / М. А. Шилова, И. А. Викторова. – Текст: непосредственный // Диагностический алгоритм предвестников: материалы Всероссийской конференции «Кардиология, 21 век». – Санкт-Петербург, 2001. – С. 63.
176. Шилова, А. С. Отдаленные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при применении фармакоинвазивного подхода и первичного чрескожного коронарного вмешательства: [результаты двухлетнего наблюдения в условиях реальной клинической практики] / А. С. Шилова, Н. А. Новикова, Д. Ю. Щекочихин [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 22–27.
177. Шилов, А. М. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А. М. Шилов, М. В. Мельник, О.А. Осия [и др.]. // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16 (21). – С. 65–70.

178. Шкурупий, В. А. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний / В. А. Шкурупий [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 75–85.
179. Шляхто, Е. В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е. В. Шляхто; [под ред. Е. В. Шляхто [и др.]] – [2-е изд.]. – Москва: Медпрактика-М, 2018. – 247 с.
180. Эрлих, А. Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «Рекорд-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 16–24.
181. Эрлих, А. Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский Регистр «Рекорд-3» / А. Д. Эрлих. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С. 23–30.
182. Эрлих, А. Д. Особенности клинико-anamнестических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда / А. Д. Эрлих, Кишан В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Кашталап В.В. // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 9. – С. 2-6.
183. Ягода, А. В. Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Т. Э. Зангелова. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 6, № 6. – С.105-110.
184. Ягода, А. В. Оценка клинического статуса пациента с дисплазией соединительной ткани: прогностически ориентированный подход / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Л. Н. Гладких. // Терапия. – 2016. – № 3. – С. 26–31.
185. Ягода, А. В. Молекулы адгезии: вклад в формирование диспластического фенотипа / А. В. Ягода, Л. Н. Гладких, Н. Н. Гладких. –

Текст: непосредственный // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 55–60.

186. Ягода, А. В. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Л. Н. Гладких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 45–50.

187. Ягода, А. В. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани / А. В. Ягода, М. В. Новикова, Н. Н. Гладких. – Текст: непосредственный //

188. Ягода, А.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / А. В. Ягода, Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1(21). – С. 60–63.– Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.

189. Яковлев, В. М. Показатели минерального, костного и гомоцистеинового метаболизма и формирование конституции при соединительнотканной дисплазии / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, Н. Ю. Котельникова, Е. Г. Бакулина. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5 (прил.). – С. 6–7.

190. Яковлев, В. М. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, С. В. Гусев. – Томск: Изд-во Томского университета, 2007. – 166 с. – Текст: непосредственный.

191. Яковлев, В. М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева. – Омск: ОГМА, 1994. – 217 с. – Текст: непосредственный.

192. Яковлев, В. М. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция / В. М. Яковлев, Г. И.

- Нечаев // Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума: [Г. Омск, 1 ноября 2002 г.]. – Омск, 2002. – С. 3–10. – Текст: непосредственный.
193. Яковлева, О. Б. Гомоцистеин при депрессии позднего возраста / О. Б. Яковлева, Т. П. Сафарова, И. И. Мирошниченко, А. И. Платова. – Текст: непосредственный // Психиатрия. – 2015. – № 2. – С. 29–36.
194. Akbarpour, S. Relationship between life style pattern and blood pressure – Iranian national survey / S. Akbarpour, D. Khalili, H. Zeraati [et al.]. – Text: direct // SciRep. – 2019. – Oct 23. – Vol. 9 (1). – P. 151–194.
195. Almeida, O. P. Homocysteine and depression in later life / O. P. Almeida, K. McCaul, G. J. Hankey [et al.]. – Text: direct // Arch. Gen. Psychiatry. – 2008. – Vol. 65. – № 11. – P. 1286–1294.
196. Alotaibi, N. M. Phenotyping and outcomes of hospitalized COPD patients using rapid molecular diagnostics on sputum samples / N. M. Alotaibi, V. Chen, Z. Hollander [et al.]. – Text: direct // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 311–319.
197. Alter, P. Prevalence of cardiac comorbidities, and their under detection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COS / P. Alter, B. Mayerhofer, K. Kahnert [et al.]. – Text: direct // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 2163–2172.
198. Altura, B. M. Short-term Mg deficiency upregulates proteinkinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells; relation to NF-kB, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC-zeta: hypothesis and review / B. M. Altura. – Text: direct // Intern. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – № 7. – P. 1–21.
199. Amici, E. Mitral valve prolapse / E. Amici. – Text: direct // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2006. – Vol. 7. – P. 4–22.
200. Andersson, J. Adaptive immunity and atherosclerosis / J. Andersson, P. Libby, G. K. Hansson. // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 134, № 1. – P. 33–46.
201. André, S. COPD and Cardiovascular Disease / S. André, B. Conde, E. Fragoso [et al.]. – Text: direct // Pulmonol. – 2019. – Vol. 25 (3). – P. 168–176.



202. Angiolillo, D. J. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Arteries / D. J. Angiolillo, R. Moreno, C. Macaya. – Text: direct // *Ital. Heart J.* – 2004. – Vol. 5. – P. 305–306.
203. Armitag Jane, M. Effects of Homocysteine - Lowering with Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial (SEARCH) / M. Armitag Jane. – Text: direct // *JAMA.* – 2010. – P. 303.
204. Badmanaban, B. Surgical treatment of coronary atherosclerotic heart disease with right coronary artery aneurysm: a case report / B. Badmanaban, P. Mallon, N. Campbell [et al.]. // *J. Card. Surg.* – 2004. – Vol. 19. – P. 59–61.
205. Barnabé, A. Vitamin B12 and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center Barnabé et al. / A. Barnabé, A. C. M. Aléssio, L. F. Bittar, B. de Moraes Mazetto, A. M. Bicudo, E. V. de Paula, N. F. Höehr, J. M. Annichino-Bizzacchi [et al.]. – Text: direct // *Nutrition Journal.* – 2015. – № 10.1186 – P.3.
206. Beighton, R. Hypermobility of joints / R. Beighton, R. Crahame. – London; Berlin; NewYork, 1990. – 182 p. – Text: direct
207. Belgov, A. Yu. Connective-tissue dysplasias of the cardiovascular system. – Saint Petersburg: [publisher unknown], 2003. – 47 p. – Text: direct.
208. Bender, S. B. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardi-ac diastolic dysfunction / S. B. Bender, DeMarco V.G., Padilla J., Jenkins N.T. [et al.]. // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 1082–1088.
209. Borroni, B. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in patients with AD / B. Borroni, A. F. Agosti, A. B. Panzali [et al.]. – Text: direct // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1475–1476.
210. Brugada, P. Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias / P. Brugada. – Text: direct // *Eur Heart J.* – 2000. – № 21 (14). – P. 1116.

211. Capewell, S. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America [Text] / S. Capewell, E. S. Ford, J. B. Croft [et al.]. – Text: direct // Bull World Health Organ. – 2010. – Vol. 88 (2). – P. 120–30.
212. Carter, P. Association of cardiovascular disease with respiratory disease / P. Carter, J. Lagan, C. Fortune [et al.]. – Text: direct // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73 (17). – P. 2166–2177.
213. Chai, C. S. Clinical phenotypes of COPD and health-related quality of life: a cross-sectional study / C. S. Chai, C. K. Liam, Y. K. Pang [et al.]. – Text: direct // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 565–573.
214. Charikiopoulou, M. Subjective and objective outcomes in patients with copd after pulmonary rehabilitation – the impact of comorbidities / M. Charikiopoulou, P. Nikolaidis, B. Knechtle [et al.]. – Text: direct // Front. Physiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 286.
215. Chen, C. S. Homocysteine levels, MTHFR C677T genotype and MRI hyperintensities in late-onset major depressive disorder / C. S. Chen, J. Y. Tsai, Y. N. Kuo [et al.]. – Text: direct // Arch. Gen. Psychiatry. – 2005. – Vol. 13. – № 10. – P. 869–875.
216. Chen, H. Y. Relationship of heart rate turbulence, heart rate variability and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse and non-significant regurgitation / H. Y. Chen. – Text: direct // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 135. – P. 269–271.
217. Christus, T., Shukkur A. Coronary artery disease in patients aged 35 or less – a different beast? / T. Christus, A. Shukkur. – Text: direct // Heart View. – 2011. – № 12 (1). P. 7–11.
218. Cohn, J. N. Cardiovascular effects of aldosterone and postacute myocardial infarction pathophysiology / J. N. Cohn, W. Colucci. – Text: direct // Amer. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97, № 10. – P. 4–12.

219. Colivicchi F. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini, C. Caltagirone. – Text: direct // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38(10). – P. 2652–2657.
220. Deirdre, L. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction / L. Deirdre [et al.]. – Text: direct // *Int. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 31, № 6. – P. 1179–1182.
221. Dirksen, M. S. Automatic Identification of Coronary Arteries in Coronary Computed Tomographic Angiography / M. S. Dirksen, J. J. Bax, N. Blom [et al.]. – Text: direct // *Eur Radiol.* – 2002. – Vol. 12, suppl. 3. – P. 177–180.
222. Duren, D. R. Long term follow up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients a prospective study/ D. R. Duren, A. E. Becker, A. J. Dunning. – Text: direct // *J. AM. Coll. Cardiol.* – 2008. – №11. – P. 42–47.
223. Durlach, J. Latent tetany and mitral valve prolapse due to chronic primary magnesium deficit [Text] / J. Durlach, G. Luftalla, S. Poenaru et al // 1 – st Eur. Congress Magnesium. – Lisabon, 2013. – P. 102 – 112.
224. Eschalier, R. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study) / R. Eschalier, M. Fertin, R. Fay et al // *European Heart Journal* 2013; 34 (suppl. 1): 4232.
225. Fox, C.H. Magnesium deficiency in African – Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? [Text] / C.H. Fox, M.C. Mahoney, D. Ramsoomair, C.A. Carter. // *Natl Med Assoc.* – Vol. 2003. – 95 (4): P. 257–62.
226. Gang Cao, Jenny van der Wijst, Anne Miete van der Kemp, et al. Regulation of the Epithelial Mg<sup>2+</sup> Channel TRPM6 by Estrogen and the Associated Repressor Protein. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 1478814795.;
227. Ganguly, P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P. Ganguly, S. F. Alam // *Nutrition Journal.* 2015; 14: 6.

228. Gehi, D. Depression and platelet activation in out patients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study, *Psychiatry* / D. Gehi, C. Musselman, E. Otte, B. Royster, S. Ali, M. A. Whooley. – Text: direct // *Research*. – 2010. – Vol. 175, №3. - P. 200–204.
229. Glesby, M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. J. Glesby, R.E. Pyeritz. – Text: direct // *JAMA*. – 1989. – Vol. 262. – P. 523–528.
230. Goff, D. C. American college of cardiology. American heart association task force on practice guidelines, 2013; ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the american college of cardiology. American heart association task force on practice guidelines/ D. C. Goff, D. M. Lloyd-Jones [et al]. – Text: direct // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – P. 2935–2959.
231. Gokay, S. Hiperhomocysteinemia in a young woman presenting with acute myocardial infarction: case report / S. Gokay, D. Çiçek., H. Müderrisoğlu. – Text: direct // *Interv. Med. Appl. Sci*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 139–142.
232. Govorin, A. V. Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and biomarkers of collagen in patients with acute transmural myocardial infarction complicated by aneurysm / A. V. Govorin, E. V. Ratsina et all – Text: direct // *Heart: a journal for clinicians*. – 2015. – № 1. P. 30.
233. Glesby, M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. J. Glesby, R. E. Pyeritz. – Text: direct // *JAMA*. – 1989. – Vol. 262, № 4. – P. 523–528.
234. Gröber, U. Magnesium in Prevention and Therapy [Text] / U. Gröber, J. Schmidt, K. Kisters. – Text: direct // *Nutrients*. – 2015. – № 7 (9). – P. 199–226.
235. Hartigan, P. Veterans Affairs Site I. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial / P. Hartigan, J. S. Kaufman, D. S. Goldfarb, S. R. Warren, P. D. Guarino, J. M. Gaziano. – Text: direct // *JAMA*. – 2007. – № 298. P. 1163–1170.

236. Hasnain, M. Depression screening in patients with CHD / M. Hasnain [et al.]. – Text: direct // *J of Psychosomatic Reseach.* – 2010. – № 10. – P. 2–11.
237. Hemradj, V.V. Cardiogenic Shock Predicts Long-term Mortality in Hospital Survivors of STEMI Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention / V. V. Hemradj, J. P. Ottervanger, A.W. Hof [et al.]. – Text: direct // *Clin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 39. – P. 4–7.
238. Hodis, H. N. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial / H. N. Hodis, W. J. Mack, L. Dustin, P. R. Mahrer, S. P. Azen, R. Detrano, J. Selhub, P. Alaupovic, C. R. Liu, C. H. Liu, J. Hwang, A. G. Wilcox // *Stroke.* – 2009. № 40. P. 730–736.
239. Holsen, K. HPA-Axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression / K. Holsen, A. Lancaster, A. Klibanski [et al.]. – Text: direct // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 250. – P. 733–742.
240. Hmed, M. A. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy / M. A. Hmed, G. Muntingh, P. Rheeder. – Text: direct // *BMC Pharmacology & Toxicology.* – 2016. – № 17. P. 44. – DOI: 10.1186/s40360-016-0088-3.
241. Hu, G. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction / G. Hu, J. Zhang, Y.G. Tian, [et al.]. – Text: direct // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 19. – P. 4124–4128.
242. Ibanez, B. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / B. Ibanez [et al.]. – Text: direct // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177.
243. Ibanez, B. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data / B. Ibanez, S. S. Brar, J. ten Berg, R. Marcucci [et al.]. – Text: direct // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – V. 58, № 19. – P. 1945–1954.

244. Ikari, A. Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16 / A. Ikari, C. Okude, H. Sawada [et al.]. – Text: direct // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. № 283. P. 1778.
245. Iraqi, W. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) / W. Iraqi, P. Rossignol, M. Angioi [et al.]. – Text: direct // *Circulation.* – 2009. – № 119. – P. 2471.
246. Jamison, R. L. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials // R. L. Jamison. – Text: direct // *Am Heart J.* – 2006. № 151. P. 282–287.
247. Kabadi, S. M. Joint effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes: results from the NHANES 2001–2006 / S. M. Kabadi, B. K. Lee // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (10). – P. 2048–2054.
248. Kadurina, T. I. Connective tissue dysplasia / T. I. Kadurina. – Saint Petersburg: JeLBI, 2009. – Text: direct.
249. Kaklikkaya, I. et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA but not human herpesvirus 7 or 8 DNA in atherosclerotic and nonatherosclerotic vascular tissues / I. Kaklikkaya. // *Heart Surg. Forum.* – 2010. – Vol. 13. – № 5. – P. E345–E349.
250. Kan, C. A. Systematic Review and Meta-analysis of the Association / C. A. Kan. – Text: direct // *Between Depression and Insulin Resistance Diabetes*, 2013. № 36. P. 480–489.
251. Kim, L. B. Postinfarction left ventricular remodeling and reparative fibrosis phases / L. B. Kim, V. Ju. Kulikov, N. G. Minina. – Text: direct // *Atherosclerosis.* – 2010. № 1. P. 25–33.
252. Kisters, K. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease / K. Kisters, B. Gremmler. [et al.]. // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 273–274.

253. Kisters, K. Extraskelatal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases / K. Kisters, V.V. Povoroznyuk, V.A. Snezhitskiy [et al.] // J Grodno State Med. University. – 2015. – № 2 (50). P. 6–15.
254. Knowlman, T. The association of electrocardiographic abnormalities and major adverse cardiac events in emergency patients with chest pain / T. Knowlman., J. H. Greenslade, W. Parsonage [et al.]. – Text: direct // Acad. Emerg. Med. – 2017 –Vol. 19. – P. 1–4.
255. Knutikhin, A. G. The role of Epstein-Barr virus in atherosclerosis and related diseases / A. G. Knutikhin. – Text: direct // New York. – 2013 – P. 21–33.
256. Konrad, M. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders / M. Konrad, S. Weber. – Text: direct // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 11–15.
257. Kop, P. K. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression / P. K. Kop, R. P. Stein, J. I. Tracy. – Text: direct // Psychosomatic Medicin. – 2010. – Vol. 72, № 7. P. 626–635.
258. Kucharz, E. The Collagens: Biochemistry and Pathophysiology / E. Kucharz // New York: Springer Verlag, 1992. – 430 p. – Text: direct.
259. Kucharz, E. Chronic atherosclerosis caused by inflammation: can we consider it as a new clinical syndrome? / E. Kucharz // Biochemistry. – 2012. – Medical hypotheses. – P. 396-397.
260. Kutikhin, A. G. Influence of bFGF, SDF-1 $\alpha$ , or vegf incorporated into tubular polymer scaffolds on the formation of small-diameter tissue-engineered blood vessel in vivo / A. G. Kutikhin, L. V. Antonova, V. V. Sevostyanova, E. A. Velikanova [et al.]. // Cardiology. – 2018. – T. 20, №1. – P. 97–109.
261. Langley, W. F. Central nervous system magnesium deficiency / W. F. Langley, D. Mann. // Arch Intern Med. – 1991. – Vol. 151. – P. 593–596.
262. Langlois, M. R. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM for the

European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM / M. R. Langlois. – Text: direct // Clin. Chem. Lab. Med. – 2020. – Vol. 294. – P. 46–61.

263. Lee, V. Efficacy of homocysteine lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis / V. Lee, K. S. Hong, S. C. Chang, J. L. Saver. – Text: direct // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 1205–1212.

264. Li, Y. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / Y. Li, Y. Zhou, Y. Zhang, J. Zhang. – Text: direct // BMC Cardiovascular Disorders. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 125.

265. Li, Y. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Li, T. Huang, Y. Zheng, T. Muka, J. Troup, F. B. Hu. – Text: direct // Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. – 2016. № 5 (8). P. 37. – Doi: 10.1161/JAHA.116.003768.

266. Lo, M.H. Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity [Text] / M.H. Lo, I.C. Lin, P.C. Lu Goff. – Text: direct // Journal of the Formosan Medical Association. – 2019. – Vol. 118, № 1. – P. 83–91.

267. Lonn, E. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease / E. Lonn, S. Yusuf, M., [et al.]. – Text: direct // N. Engl. J. Med. – 2006. № 354. P. 1567–1577.

268. Lozano, J. Acute myocardial infarction in patient with myocardial bridging / J. Lozano, J. Baz, R. Lopez-Palop [et al.]. – Text: direct // Rev. Esp. Cardiol. – 2002. – Vol. 55. – P. 359–364.

269. Lorenz, E. C. Anatomical characteristics of anomalous left coronary artery from the opposite sinus and its clinical relevance: A serial coronary CT



- angiography study / E. C. Lorenz, F. Mookadam, M. Mookadam [et al.]. – Text: direct // *Rev. Cardiovasc Med.* – 2006. – Vol. 7 (4). – P. 205–213.
270. Mangge, H. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease / H. Mangge, K. Becker, D., [et al.]. // *World J. Cardiol.* – 2014. – № 6 (6). P. 462–477.
271. Magnoni, M. Molecular study of human herpesvirus 6 and 8 involvement in coronary atherosclerosis and coronary instability / M. Magnoni. – Text: direct // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84. – № 12. – P. 1961–1966.
272. Maldonado, N. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture / N. Maldonado, A. Kelly-Arnold, Y. Vengrenyuk [et al.]. – Text: direct // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. № 303(5). P. H619-28.
273. Disse, S. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 / S. Disse [et al.]. – Text: direct // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Nov. – Vol. 65, № 5. – P. 1242–125.
274. Marcucci, R. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci, I. Betti, E. Cecchi [et al.]. – Text: direct // *Am. Heart J.* – 2004. – № 148 (456). – P. 61.
275. Marković, B.M. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction / B. M. Marković, A. Čaušević, I. Brizić, I. Mikulić, M. Vasily. – Text: direct // *Medicinski Glasnik.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 101–108.
276. Marković, B. M. Methods can influence the value of copeptin to rule-out acute myocardial infarction without ST segment elevation / B. M. Marković, L. Garcia de Guadiana, L. Romualdo, P. Consuegra Sanchez [et al.]. – Text: direct // *Med. Intensiva.* – 2016. – V. 40, № 3. – P. 200.
277. New, S. E. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques / S. E. New, C. Goettsch, M Aikawa [et al.]. // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113 (1). – P. 72–77.

278. Niafar, M. The role of metformin on Vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review / M. Niafar, F. Hai, J. Porhomayon, N. Nader. – Text: direct // Intern Emerg. Med. – 2015. – № 10. – P. 93–102.
279. Ohtsubo, S. Sudden death and cardiovascular complications in Marfan syndrome: impact of surgical intervention / S. Ohtsubo, T. Itoh. – Text: direct // Nippon Rinsho. – 2005. – Vol. 63. – P. 1201–1206.
280. Otte, Ch. Statin Use and Risk of Depression: in patients with coronary heart disease: Longitudinal data from the Heart and soul study / Ch. Otte [et al.]. – Text: direct // Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 5. – P. 610–615.
281. Peng, H.Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies / H. Y. Peng, C. F. Man, J. Xu, Y. Fan. // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 78–86.
282. Permoda-Osip, A. Hyperhomocysteinemia in bipolar depression: clinical and biochemical correlates / A. Permoda-Osip, J. Dorszewska, [et al.]. – Text: direct // Neuropsychobiology. – 2013. – Vol. 68. – № 4. – P. 193–196.
283. Povoroznyuk, V. V. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases / V.V. Povoroznyuk, V.A. Snezhitskiy L.V. [et al.]. // J. Grodno State Med. University. – 2015. – № 2 (50). – P. 6–15.
284. Poznyak, A. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation / A. Poznyak [et al.]. – Text: direct // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1835.
285. Pushpakumar, S. Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide / S. Pushpakumar, S. Kundu, U. Sen. – Text: direct // Curr. Med. Chem. – 2014. – Vol. 21, № 32. – P. 3662–3672.
286. Rodionov, R. N. The homocysteine paradox // R. N. Rodionov, S. R. Lentz. – Text: direct // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – № 28 (6). P. 1031–3.
287. Robert, S. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis / S. Robert [et al.]. – Text: direct // Biosci. Rep. – 2016. – Vol. 36, №4. – P. 1–11.

288. Rosenfeld, M. E. Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis / M. E. Rosenfeld, L. A. Campbell. – Text: direct // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 858–867.
289. Sharir, M. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease / M. Sharir, M. J. Labrador [et al.]. – Text: direct // *Circulation.* – 2000. – № 102. P. 2353–358.
290. Shechter, M. Brachial artery endothelial function predicts platelet function in control subjects and in patients with acute myocardial infarction / M. Shechter, // *National Library of Medicine.* – 2012. – № 23(3). – P. 6-10.
291. Shimano, M. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / M. Shimano, Y. Inden, Y. Tsuji [et al.]. – Text: direct // *Europace.* – 2008. – № 10. – P. 961–966.
292. Spinelli, F. R. Association between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients / F.R. Spinelli, A. Pecani, F. Ciciarello [et al.]. – Text: direct // *BMS Musculoskeletal disorders.* – 2017. – № 18-P.214.
293. Strelkov, N. S. Connective tissue in children in health and disease / N. S. Strelkov, R. R. Kil'dijarova, D. F. Mingazova [et al.]. – Text: direct // *Kuban Research Medical Vestnik.* – 2009. – № 6. – P. 74–5.
294. Steriotis, A. K. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias / A. K. Steriotis. – Text: direct // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 15. – P. 557–562.
295. Witte, K. K. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives / K. K. Witte, A. L. Clark. – Text: direct // *Heart Fail. Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 65–74.