

# КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА, МАГНИЯ И ОКСИПРОЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**CORRELATION BETWEEN THE LEVELS  
OF HOMOCYSTEINE, MAGNESIUM,  
AND OXIPROLIN IN PATIENTS  
WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROME ON THE BACKGROUND  
OF THE SYNDROME  
OF UNDIFFERENTIATED DISPLASION  
OF THE CONNECTIVE TISSUE**

**O. Sultanova  
E. Chernysheva  
B. Kuzmichev  
M. Kiseleva  
V. Panova**

*Summary.* A special place in the structure of cardiovascular diseases is occupied by acute coronary syndrome, which in recent years tends to rejuvenate. In 40% of cases, acute coronary syndrome is combined with connective tissue dysplasia syndrome. The aim of this study was to assess the correlation between the levels of homocysteine, magnesium and hydroxyproline in patients with acute coronary syndrome associated with connective tissue dysplasia syndrome. Patients with acute coronary syndrome, with or without connective tissue dysplasia, have higher levels of homocysteine and hydroxyproline, as well as lower serum magnesium levels, compared with somatically healthy individuals. The most pronounced changes in the level of biomarkers are typical for patients with a combination of acute coronary syndrome and connective tissue dysplasia syndrome. Significant correlations were found between the levels of homocysteine, hydroxyproline and magnesium.

*Keywords:* acute coronary syndrome, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia, homocysteine, magnesium, hydroxyproline.

**Султанова Оксана Эседуллаевна**

К.м.н., Врач кардиолог, медицинский центр  
«Салютет»; ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный  
Медицинский Университет» Минздрава России  
oksanka.sultanova@mail.ru

**Чернышева Елена Николаевна**

Д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский  
Государственный Медицинский Университет»  
Минздрава России  
lena.chernysheva@inbox.ru

**Кузьмичев Богдан Юрьевич**

К.м.н., Ассистент, ФГБОУ ВО «Астраханский  
Государственный Медицинский Университет»  
Минздрава России  
bog13@list.ru

**Киселева Мария Алексеевна**

К.м.н., Глав врач, Областной кардиологический  
диспансер; ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный  
Медицинский Университет» Минздрава России  
Kiseleva\_m\_a@mail.ru

**Панова Вера Владимировна**

ФГБОУ ВО «Астраханский Государственный  
Медицинский Университет» Минздрава России  
cheery995@gmail.com

*Аннотация.* Особое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний занимает острый коронарный синдром, который в последние годы имеет тенденцию к омоложению. В 40% случаев острый коронарный синдром сочетается с синдромом дисплазии соединительной ткани. Целью данного исследования явилась оценка корреляционной связи между уровнем гомоцистеина, магния и оксипролина у больных с острым коронарным синдромом на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани. Пациенты с острым коронарным синдромом, как с наличием, так и с отсутствием дисплазии соединительной ткани, имеют более высокие уровни гомоцистеина и оксипролина, а также более низкий уровень магния в сыворотке крови по сравнению с соматически здоровыми лицами. Наиболее выраженные изменения уровня биомаркеров характерны для пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и дисплазией соединительной ткани. Между уровнями гомоцистеина, оксипролина и магния выявлены выраженные корреляционные связи.

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, гомоцистеин, магний, оксипролин.

## Актуальность

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают главенствующую роль среди причин, приводящих к смертности и инвалидизации населения, как в нашей стране, так и за рубежом. В России ежегодно регистрируют около 15 млн. новых случаев сердечно-сосудистой патологии, только в 2017 году в России экономический ущерб от ССЗ составил 2,7 трл. рублей [11]. Крайне отрицательным является тот факт, что возрастает смертность и потеря трудоспособности от данной патологии именно у пациентов молодого возраста [14].

Несмотря на то, что методы диагностики и лечения ССЗ постоянно совершенствуются, летальность от данной патологии не снижается. В данном исследовании особое внимание уделяется острому коронарному синдрому (ОКС), который за последние 15 лет стал диагностироваться у пациентов более молодого возраста, приводя к высокому уровню их инвалидизации [11, 12]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за 2019 год от ССЗ умерло 17,5 млн. человек, что составляет 30% всех случаев летальности в мире. Согласно результатам независимого российского регистра ОКС «РЕКОРД-3», несмотря на уменьшение общего коэффициента смертности от ССЗ более чем на 25%, госпитальная смертность вследствие ОКС остается на высоком уровне. Эксперты Европейского общества кардиологов Ibanez В. и соавт. в 2018 году опубликовали данные о том, что летальность у пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST варьирует от 4–12% в течение первого года. По литературным данным ОКС чаще встречается у мужчин, но показатели смертности выше у женщин [2, 5, 9, 10]. По результатам ранее проведенных нами исследований оказалось, что в 40% случаев ОКС развивается на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) [13].

СНДСТ представляет собой генетически детерминированную группу аномалий соединительной ткани, не отвечающих критериям известных заболеваний соединительной ткани и являющихся основой различных заболеваний внутренних органов с прогрессивным течением. Клинически СНДСТ проявляется изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, костной ткани, органов зрения, мочевыделительной и дыхательной систем [6, 8].

Поражение ССЗ при СНДСТ сочетает в себе изменение клапанных структур сердца — пролапс митрального клапана (частота встречаемости у взрослого населения составляет 38%), наличие аномально расположенных хорд, аномалии строения сосудов, а также нарушения проводящей системы сердца [6]. Частота встречаемости аритмий варьирует от 50 до 90% [1], при этом наиболее

часто диагностируются синусовая тахикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, миграция водителя ритма по предсердиям, фибрилляция предсердий. По некоторым данным, у 29% пациентов с СНДСТ отмечаются различные аномалии и пороки развития коронарных сосудов [3]. Так же было доказано, что хроническая 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, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия на фоне более выраженного ремоделирования миокарда [7, 13].

Исходя из вышеизложенного, следует, что наличие дисплазии соединительной ткани является фоном для появления различных заболеваний, изменяя характер течения болезней, довольно часто приводя к хронизации процесса. Медико-социальная значимость СНДСТ обусловлена достаточно высокой частотой данной патологии, существенным снижением качества жизни пациентов, ранней инвалидизацией и высоким риском внезапной сердечной смерти лиц трудоспособного возраста.

В литературе представлены результаты исследования морфофункционального состояния тромбоцитов у пациентов с ОКС при наличии СНДСТ. Показано увеличение размеров тромбоцитов и повышение их активности, сопровождающееся усилением тромбоцитопоза и тенденцией к тромбообразованию [4]. Однако, изучая литературу, мы не встретили публикаций по результатам исследований, посвященных изучению корреляционных связей между уровнем гомоцистеина, магния и оксипролина у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ, что и обусловило актуальность данного исследования.

## Цель исследования

Оценка корреляционной связи между уровнем гомоцистеина, магния и оксипролина у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

## Материалы и методы

Клинический материал был получен в первичном сосудистом отделении городской клинической больницы № 3 имени С.М. Кирова и в региональном сосудистом центре Александрo-Мариинской областной клинической больницы города Астрахань за период 2018–2019 гг. На условиях добровольного информированного согласия в исследование нами был включен 241 пациент 35–65 лет, находящийся на стационарном лечении. Пациенты были экстренно госпитализированы в палату интенсивной терапии с ОКС в сроки от 60 минут

Таблица 1. Уровни изучаемых биомаркеров в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля, n=50	Пациенты с ОКБ без СНДСТ, n=128	Пациенты с ОКБ и СНДСТ, n=113	Kruskal Wallis test
Нсу, мкмоль/л	10,1 [5,8; 14,1]	22,5 [13; 32,1] $p_1 < 0,001$	38,4 [17,3; 59,1] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 162,77$ ; df=2; $p < 0,0001$
Mg, ммоль/л	0,87 [0,7; 1,0]	0,6 [0,52; 0,75] $p_1 < 0,001$	0,53 [0,38; 0,65] $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 83,53$ ; 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:  $p_1$  — уровень статистической значимости различий между пациентами с ОКБ и СНДСТ и группой контроля;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий между пациентами с ОКБ и СНДСТ и группой сравнения.

Таблица 2. Корреляционные связи между изучаемыми биомаркерами в исследуемых группах

Показатель/Группа	ОКБ без СНДСТ	ОКБ с СНДСТ
Нсу/ОР	$r = 0,74$ , $p < 0,001$	$r = 0,93$ , $p < 0,001$
Нсу/Mg	$r = -0,82$ , $p < 0,001$	$r = -0,97$ , $p < 0,001$
ОР/Mg	$r = -0,65$ , $p < 0,001$	$r = -0,87$ , $p < 0,001$

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

до 24 часов. В дальнейшем диагностика инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии основывалась на национальных рекомендациях Российского кардиологического общества [9, 10].

Основную группу составили 113 пациентов с ОКБ на фоне СНДСТ: 62% мужчин и 38% женщин. Группа сравнения представлена 128 пациентами с ОКБ без СНДСТ: 67% мужчин и 33% женщин. В группу контроля вошли 50 человек без соматической патологии. Все пациенты были сопоставимы по половозрастным характеристикам.

Изучение уровня гомоцистеина (Нсу, мкмоль/л) — набор FHCY100 фирмы «Axis — Shield Diagnostics Ltd», Великобритания и оксипролина (ОР) — определение уровня антител человека к коллагенам II и III типа — набор фирмы «Иммунотэкс» СЕА808G, Россия) проводилось методом иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым к ним инструкциям. Концентрацию магния в сыворотке крови определяли в соответствии со стандартной методикой с помощью набора для определения

магния «Симко» (Украина). Все исследования проводились на оборудовании, прошедшем метрологический контроль.

Клинически дисплазия соединительной ткани и степень ее выраженности были оценены в баллах индивидуально у каждого пациента с помощью анкеты Елыкомова В.А. и Копылова А.Н. (патент на изобретение № 2665387).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 12,0 (StatSoft, USA). Проверка гипотезы о виде распределения данных в группах исследования выявила распределение, отличное от нормального. Поэтому для статистической обработки данных применялись методы непараметрической статистики. Kruskal Wallis test применялся для проведения межгрупповых сравнений в 3 и более группах, а для межгрупповых сравнений в 2 группах использовали Mann-Whitney U test, производили расчет медианы (Me) и процентилей [5 и 95]. Критический уровень статистической значимости составил  $p \leq 0,05$ .

Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

### Результаты исследования и обсуждение

Как видно из таблицы 1, уровни изучаемых биомаркеров у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ и у пациентов с ОКС без СНДСТ достоверно отличались от таковых в группе контроля.

Уровни Hcy и ОР оказались существенно выше ( $p < 0,001$ ) в группах пациентов с ОКС без СНДСТ и с ОКС на фоне СНДСТ по сравнению с контрольной группой, а уровень Mg был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ).

При этом в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ уровни Hcy и ОР были статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе пациентов с ОКС без СНДСТ, а уровень Mg был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ).

Далее приведены результаты корреляционного анализа между уровнем Hcy, ОР и Mg (таблица 2).

Корреляционный анализ выявил статистически значимые положительные корреляционные связи между уровнем Hcy и ОР.

В группе пациентов с ОКС без СНДСТ сила корреляционной связи была высокая. У пациентов ОКС с СНДСТ сила корреляционной связи была очень высокая.

Между уровнем Hcy и Mg корреляционные связи отрицательные. Выявленная сила корреляционных связей в группе пациентов с ОКС без СНДСТ была высокой, а у пациентов с ОКС с СНДСТ очень высокой.

Также было выявлено наличие статистически значимых отрицательных корреляционных связей между уровнем ОР и Mg. У пациентов с ОКС без СНДСТ сила корреляционной связи была средняя. В группе пациентов с ОКС и СНДСТ отмечалась корреляционная связь высокой силы.

### Заключение

По результатам проведенного исследования как у пациентов с ОКС без СНДСТ, так и ОКС с СНДСТ были выявлены достоверные изменения уровней Hcy, Mg и ОР по сравнению с лицами без соматической патологии. При этом наиболее выраженные изменения были выявлены у коморбидных пациентов, имеющих ОКС и СНДСТ, что было достоверно выше по сравнению с пациентами с ОКС, но без СНДСТ. Кроме того, выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями Hcy, Mg, ОР, что может косвенно свидетельствовать о том, что изменение уровня одного из них влияет на изменение уровня другого или о наличии общей причины для повышения уровней Hcy и ОР и уменьшения уровня Mg у пациентов как с ОКС без СНДСТ, так и в более выраженной степени у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ. При этом сила корреляционных связей была наиболее значимой в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абашева, Е.В. Особенности нарушений ритма сердца у молодых людей с малыми аномалиями его развития: автореф. дис. ... на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: 14.00.05 — внутренние болезни, 14.00.06 — кардиология. Нижний Новгород, 2007. — 20 с.
2. Абдуллаев, А.А. Острый коронарный синдром: характеристика и лечение / А.А. Абдуллаев [и др.]. // Профилактическая медицина. — 2011. — № 4(2). — С. 3.
3. 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 // Лечащий врач. — 2016. — № 2. — С. 27–30.
4. Алекаян, Б.Г. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б.Г. Алекаян [и др.]. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10. — № 6. — С. 679–687.
5. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. — 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. И.Е. Ганелиной. — Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. — 320 с.
6. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению // Р.О. Демидов // Практическая медицина. — 2015. — Т. 2. — С. 37–40.
7. Друк, И.В. Состояние коронарных артерий при дисплазиях соединительной ткани / И.В. Друк, Нечаева Г.И., Кузнецова В.В. // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88. — № 5 (приложение). — С. 30–32.
8. Земцовский, Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э.В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. — 2008. — № 1. — С. 5–9.
9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» / Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. — 2020. — С. 12–25.
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» / Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. — 2020. — С. 18–22.

11. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14. — № 2. — С. 156–166.
12. Розанов, В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: автореф. дис. . . на соиск. ученой степ. канд. мед. наук: 14.00.06 — кардиология, 14.00.09 — педиатрия. М., 2007. — 42 с.
13. Султанова, О.Э. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.Э. Султанова, Е.Н. Чернышева // Инновация. Наука. Образование. — 2020. — № 22. — С. 690–696.
14. Knowlman, T. The association of electrocardiographic abnormalities and major adverse cardiac events in emergency patients with chest pain / T. Knowlman [et al.]. // Acad. Emerg. Med. — 2017. — Vol.19. — P. 1–4.

---

© Султанова Оксана Эседуллаевна ( oksanka.sultanova@mail.ru ), Чернышева Елена Николаевна ( lena.chernysheva@inbox.ru ),

Кузьмичев Богдан Юрьевич ( bog13@list.ru ), Киселева Мария Алексеевна ( Kiseleva\_m\_a@mail.ru ),

Панова Вера Владимировна ( cheery995@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Астрахань