

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (КАРДИОГЕННОГО ШОКА И ОТЁКА ЛЁГКИХ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

PREDICTORS OF LIFE-THREATENING COMPLICATIONS (CARDIOGENIC SHOCK AND PULMONARY EDEMA) IN THE ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME

O. Sultanova
E. Chernysheva
E. Popov
N. Prokopenko
A. Pechorov
S. Kasatkina
S. Sultanova

Summary. Objective: To determine the prognostic significance of plasma homocysteine (Hcy) and magnesium (Mg) levels for assessing the risk of life-threatening complications (cardiogenic shock and pulmonary edema) in the acute period of myocardial infarction in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome (UCTDS). *Materials and methods:* The study included 113 patients with a confirmed diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) against the background of UCTDS, who were treated in the Regional Vascular Center of Astrakhan in the period 2019–2025. All patients underwent determination of Hcy and Mg levels in blood serum on the 1st day of hospitalization. The development of cardiogenic shock and/or pulmonary edema within the first 7 days from the onset of ACS was considered as endpoints. Statistical data processing was performed using STATISTICA 12.0 software. ROC analysis with calculation of the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were used to assess the prognostic significance of the indicators. *Results:* The development of life-threatening complications was observed in 44 (38.9 %) patients. Statistically significant differences in Hcy and Mg levels were found between the groups with complicated and uncomplicated course. Based on ROC analysis, threshold values were determined: Hcy level > 29.25 $\mu\text{mol/l}$ (AUC=0.846; sensitivity 95.7 %, specificity 77.6 %) and Mg level < 0.59 mmol/l (AUC=0.927; sensitivity 97.7 %, specificity 76.8 %) are highly informative predictors of life-threatening complications. The prognostic model developed based on logistic regression ($\chi^2=86.373$; $p<0.001$) demonstrated high diagnostic efficiency (92.0 %). *Conclusion:* Determination of homocysteine and magnesium levels in blood serum on the 1st day of ACS in patients with UCTDS allows for high-accuracy risk stratification for the development

Султанова Оксана Эседуллаевна

кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
oksanka.sultanova@mail.ru

Чернышева Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
lena.chernysheva@inbox.ru

Попов Евгений Антонович

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
agmapro@mail.ru

Прокопенко Надежда Андреевна

кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
kak33333@mail.ru

Печеров Александр Андреевич

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
kak33333@mail.ru

Касаткина Светлана Григорьевна

кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
SvetlanaAGMA@yandex.ru

Султанова Самира Шамильевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет
taetae.samira.2004@mail.ru

of cardiogenic shock and pulmonary edema. The identified threshold values can be used in clinical practice to form high-risk groups and timely intensify therapy.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, connective tissue dysplasia, homocysteine, magnesium, cardiogenic shock, pulmonary edema, prognosis.

Аннотация. Цель исследования: определить прогностическую значимость уровней гомоцистеина (Hcy) и магния (Mg) в плазме крови для оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенного шока и отёка лёгких) у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ). **Материалы и методы:** В исследование были включены 113 пациентов с подтверждённым диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне СНДСТ, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре г. Астрахани в период 2019–2025 гг. Всем пациентам на 1-е сутки госпитализации проводилось определение уровней Hcy и Mg в сыворотке крови. В качестве конечных точек рассматривалось развитие кардиогенного шока и/или отёка лёгких в течение первых 7 дней от момента развития ОКС. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы STATISTICA 18.0. Для оценки прогностической значимости показателей проведён ROC-анализ, с расчётом площади кривой (AUC), чувствительности и специфичности. **Результаты:** У 44 (38,9 %) пациентов наблюдалось развитие жизнеугрожающих осложнений. Установлены статистически значимые различия в уровнях Hcy и Mg между группами с осложнённым и неосложнённым течением. На основании ROC-анализа определены пороговые значения: уровень Hcy > 29,25 мкмоль/л (AUC=0,846; чувствительность 95,7 %, специфичность 77,6 %) и уровень Mg < 0,59 ммоль/л (AUC=0,927; чувствительность 97,7 %, специфичность 76,8 %) являются высокоинформативными предикторами развития жизнеугрожающих осложнений. Разработанная на основе логистической регрессии прогностическая модель ($\chi^2=86,373$; $p < 0,001$) продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (92,0 %). **Заключение:** Определение уровней гомоцистеина и магния в сыворотке крови в 1-е сутки ОКС у пациентов с СНДСТ позволяет с высокой точностью стратифицировать риск развития кардиогенного шока и отёка лёгких. Выявленные пороговые значения могут быть использованы в клинической практике для формирования групп повышенного риска и своевременной интенсификации терапии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, дисплазия соединительной ткани, гомоцистеин, магний, кардиогенный шок, отёк лёгких, прогнозирование.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения Российской Федерации, нанося значительный экономический ущерб [1; 2]. Особую тревогу вызывает рост летальности среди пациентов трудоспособного возраста, при этом все большее значение в патогенезе острых коронарных событий придаётся фоновым состояниям, модифицирующим течение заболевания [3; 4].

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) представляет собой генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, что приводит к нарушению формообразования органов и систем [5; 6; 7]. Распространённость СНДСТ в популяции достигает 20–25 %, одна-

ко среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) этот показатель, по данным различных авторов, может достигать 42 %, что подтверждает роль соединительнотканых нарушений как неблагоприятного преморбидного фона [8; 9].

Развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как кардиогенный шок и отёк лёгких, в острейшем периоде инфаркта миокарда (ИМ) значительно ухудшает прогноз и повышает риск летального исхода [10]. В связи с этим поиск доступных и информативных биомаркеров, позволяющих на ранних этапах стратифицировать риск развития данных осложнений, является приоритетной задачей современной кардиологии.

В предыдущих исследованиях нами было показано, что у пациентов с СНДСТ имеет место дисбаланс таких ключевых метаболических показателей, как гомоцистеин (Hcy) и магний (Mg), что ассоциировано с более тя-

жёлтым течением ОКС и повышенной частотой осложнений [3]. Однако прогностическая значимость пороговых уровней данных маркеров именно в отношении развития кардиогенного шока и отёка лёгких у этой категории больных изучена недостаточно.

Цель исследования

Определить прогностическую значимость уровней гомоцистеина и магния в плазме крови для оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений (кардиогенного шока и отёка лёгких) в острейшем периоде инфаркта миокарда у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Работа выполнена как проспективное когортное исследование на базе Регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ и ГКБ № 3 имени С.М. Кирова г. Астрахани в период 2019–2025 гг. Протокол исследования одобрен Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 2 от 24.12.2020 г.). От всех пациентов получено информированное согласие на участие.

Критерии включения: верифицированный диагноз ОКС с подъёмом или без подъёма сегмента ST, возраст от 35 до 65 лет, наличие подтверждённого СНДСТ, госпитализация не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа.

Критерии исключения: гемодинамически значимые пороки сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, острые воспалительные и хронические заболевания в фазе обострения, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая сердечная недостаточность II Б–III стадии, тяжёлая печёночная и почечная недостаточность, сахарный диабет.

Характеристика пациентов. В исследование включены 113 пациентов с ОКС на фоне СНДСТ. Медиана возраста составила 48,0 [43; 53] лет. Среди обследованных преобладали мужчины — 70 (62 %). Структура ОКС: с подъёмом сегмента ST — 81 (72 %) пациент, без подъёма сегмента ST — 32 (28 %) пациента. Диагноз СНДСТ верифицирован на основании клинических рекомендаций с использованием анкетирования по Елыкомову В.А. и Копылову А.Н. (патент № 2665387) и определения уровня оксипролина (ОР) в сыворотке крови методом ИФА.

Лабораторные методы. Забор крови производился в 1-е сутки госпитализации. Уровень гомоцистеина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Axis Homocysteine» (Великобритания). Содержание магния в сыворотке крови

определяли колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Симко» (Россия) на биохимическом анализаторе.

Конечные точки. Основными оцениваемыми исходами являлись развитие кардиогенного шока и/или отёка лёгких в течение первых 7 суток от момента госпитализации. Диагностика осложнений осуществлялась на основании клинических критериев и данных инструментальных методов обследования.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 18.0 (StatSoft, Inc.). Проверка нормальности распределения выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической значимости показателей проведён ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности и специфичности. Для создания прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе 7-дневного наблюдения жизнеугрожающие осложнения развились у 44 (38,9 %) пациентов: кардиогенный шок диагностирован у 10 (8,8 %) пациентов, отёк лёгких — у 17 (15,0 %) пациентов. У остальных 17 пациентов наблюдалось сочетание различных осложнений, включённых в анализ.

Сравнительный анализ уровней Hcy и Mg. При сравнении групп пациентов с развившимися и не развившимися осложнениями выявлены статистически значимые различия (табл. 1). У пациентов с осложнённым течением уровень Hcy был в 2,1 раза выше, а уровень Mg — в 1,5 раза ниже, чем у пациентов без осложнений.

Таблица 1.

Уровни гомоцистеина и магния у пациентов с ОКС и СНДСТ в зависимости от развития жизнеугрожающих осложнений

Показатель	Группа без осложнений (n=69)	Группа с осложнениями (n=44)	p-уровень
Hcy, мкмоль/л	24,8 [18,3; 31,2]	52,3 [37,7; 56,1]	<0,001
Mg, ммоль/л	0,78 [0,69; 0,85]	0,52 [0,43; 0,61]	<0,001

Наиболее высокие уровни Hcy зарегистрированы в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком — 54,3

[37,7; 56,1] мкмоль/л, что статистически значимо превышало показатели подгруппы с отёком лёгких — 49,4 [33,2; 52,1] мкмоль/л ($p < 0,001$). *ROC-анализ и определение пороговых уровней.* Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей и определения пороговых значений проведён ROC-анализ. Установлено, что уровень Hcy обладает хорошей прогностической способностью в отношении развития жизнеугрожающих осложнений. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,846 \pm 0,038$ (95 % ДИ: 0,771–0,922; $p < 0,001$). Пороговое значение Hcy $> 29,25$ мкмоль/л продемонстрировало оптимальное соотношение чувствительности (95,7 %) и специфичности (77,6 %). Уровень Mg показал отличную прогностическую способность: AUC = $0,927 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,870–0,984; $p < 0,001$). Пороговое значение Mg $< 0,59$ ммоль/л позволило прогнозировать развитие осложнений с чувствительностью 97,7 % и специфичностью 76,8 %.

Разработка прогностической модели. На основании результатов бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель, позволяющая рассчитать индивидуальную вероятность развития жизнеугрожающих осложнений у конкретного пациента:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где $z = 26,588 - 0,121 \times \text{Hcy}$ (мкмоль/л) — $45,165 \times \text{Mg}$ (ммоль/л).

Модель является статистически значимой (Omnibus Test: $\chi^2=86,373$; $df=2$; $p < 0,001$). Значения коэффициентов регрессии и их значимость представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Коэффициенты логистической регрессионной модели

Предиктор	β -коэффициент	Стандартная ошибка	Значение Wald	p-уровень
Hcy	-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

При пошаговом включении предикторов установлено, что точность прогноза с использованием только Hcy составила 76,1 %, а при добавлении Mg повысилась до 92,0 %, что свидетельствует о высокой синергической значимости обоих показателей. *Оценка качества модели.* Диагностическая эффективность разработанной модели составила 92,0 % (табл. 3). Чувствительность метода — 94,2 %, специфичность — 88,6 %. Прогностическая ценность положительного результата достигла 92,9 %, отрицательного — 90,7 %. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка ($R^2=0,725$) указывает на высокую объясняющую способность модели.

Таблица 3.

Классификационная таблица прогностической модели

Наблюдаемые исходы	Предсказанные исходы	% правильных	Общий процент
	Осложнений нет	Осложнения есть	94,2
Осложнений нет (n=69)	65	4	88,6
Осложнения есть (n=44)	5	39	92,0

Клинический пример. Пациент Г., 51 год, поступил с диагнозом трансмурального ИМ передне-перегородочной области. При поступлении уровень Hcy составил 45,2 мкмоль/л, Mg — 0,43 ммоль/л. Расчет по модели дал значение $z = 1,698$ и $p = 0,845$, что соответствует высокой вероятности развития осложнений (84,5 %). На 2-е сутки госпитализации у пациента развился отек легких, что подтвердило прогностическую ценность модели.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани отмечается высокая частота развития жизнеугрожающих осложнений — 38,9 %, при этом кардиогенный шок развивается у 8,8 %, отёк легких — у 15,0 % пациентов;
- уровни гомоцистеина и магния в сыворотке крови, определяемые в 1-е сутки госпитализации, являются высокоинформативными предикторами развития кардиогенного шока и отёка лёгких у данной категории пациентов;
- установлены пороговые значения показателей, ассоциированные с максимальным риском развития жизнеугрожающих осложнений: уровень Hcy $> 29,25$ мкмоль/л (чувствительность 95,7 %, специфичность 77,6 %) и уровень Mg $< 0,59$ ммоль/л (чувствительность 97,7 %, специфичность 76,8 %).

Разработанная прогностическая модель на основе определения уровней Hcy и Mg обладает высокой диагностической эффективностью (92,0 %) и позволяет с высокой точностью индивидуализировать оценку риска развития кардиогенного шока и отёка лёгких у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

Внедрение в клиническую практику предложенных пороговых значений и прогностической модели будет способствовать своевременному выделению пациентов группы высокого риска и проведению превентивных

мероприятий, направленных на снижение летальности в острейшем периоде инфаркта миокарда.

Таким образом, определение уровней гомоцистеина и магния следует рекомендовать в качестве обязатель-

ных диагностических тестов при поступлении пациентов с ОКС и признаками дисплазии соединительной ткани для оптимизации стратификации риска и выбора тактики ведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Altura B.M. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells; relation to NF-κB, 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.
10. 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.

© Султанова Оксана Эседуллаевна (oksanka.sultanova@mail.ru); Чернышева Елена Николаевна (lena.chernysheva@inbox.ru);
 Попов Евгений Антонович (agmapro@mail.ru); Прокопенко Надежда Андреевна (kak33333@mail.ru);
 Печеров Александр Андреевич (kak33333@mail.ru); Касаткина Светлана Григорьевна (SvetlanaAGMA@yandex.ru);
 Султанова Самира Шамильевна (taetae.samira.2004@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»