

Модель визначення прогнозу летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу з урахуванням показників міжклітинного матриксу

Котелюх М. Ю., асп. кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Відомо, що розвиток та перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) супроводжується змінами міжклітинного матриксу. На сьогодні залишається дискусійним питання впливу гіперглікемії на систему міжклітинного матриксу у хворих на ГІМ та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Мета дослідження. Метою є побудова моделі прогнозу випадків серцево-судинної смерті хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу з урахуванням матриксної металопротеїнази-13 (ММП-13) і тканинного інгібітора металопротеїнази-4 (ТІМП-4) через визначення їх прогностичної цінності.

Матеріали та методи. У дослідженні було залучено 100 хворих на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу. Хворих було поділено на основну групу, яка становила 60 осіб, і порівняльну – 40 осіб. До контрольної групи ввійшли 20 умовно здорових осіб. Рівень матриксної ММП-13, ТІМП-4 визначали методом імуноферментного аналізу. Дослідження проведені на базі Центральної науково-дослідницької біохімічної лабораторії Харківського національного медичного університету. Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica 6.0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами під час розподілу, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності за ($p < 0,05$). Під час аналізу різниці частот у двох незалежних вибірках використовували критерій Фішера.

Результати та їх обговорення. У дослідженні виявлено, що у хворих на ГІМ із ЦД 2-го типу відбувається вірогідне збільшення ММП-13 на 1–2 добу ($65,6 \pm 2,5$ пг/мл) порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу ($47,9 \pm 3,8$ пг/мл) та групою контролю ($32,2 \pm 2,6$ пг/мл; $p < 0,05$). Вміст ТІМП-4 на 1–2 добу зростає у хворих на ГІМ із ЦД 2-го типу та становить $1\,518 \pm 136$ пг/мл порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу – $1\,540 \pm 113$ пг/мл та контрольною групою ($1\,269 \pm 75$ пг/мл; $p < 0,05$), що свідчить про активацію компонентів міжклітинного матриксу. З 10-го дня інфаркту міокарда виявлено вірогідний підвищений рівень ММП-13 у хворих на ЦД 2-го типу ($42,6 \pm 2,5$ пг/мл) порівняно з хворими без ЦД 2-го типу ($36,4 \pm 2,8$ пг/мл) порівняно з групою контролю ($32,2 \pm 2,6$ пг/мл; $p < 0,05$), що свідчить про гіперпродукцію ММП-13 в умовах гіперглікемії. Вміст ТІМП-4 на 10–14 добу у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу становив $1\,942 \pm 136$ пг/мл порівно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу – $2\,250 \pm 175$ пг/мл і порівно з контрольною групою – $1\,269 \pm 75$ пг/мл, $p < 0,05$. Встановлено доцільність використання моделі прогнозу випадків серцево-судинної смерті з урахування ММП-13 та ТІМП-4 у хворих на

ГІМ та ЦД 2-го типу. Об'єднання в моделі ММП-13, ТІМП-4, віку, глюкози, встановлення стента уможливило отримати специфічність 97 % та чутливість 86 %.

Висновки. Визначено вірогідне зростання рівня ММП-13 за умов недостатнього зростання рівня ТІМП-4 у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, що свідчить про дисбаланс у системі міжклітинного матриксу. Виявлені зміни міжклітинного матриксу можуть впливати на розвиток та перебіг ГІМ у хворих на ЦД 2-го типу.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, матриксна металопротеїназа-13, міжклітинний матрикс, тканинний інгібітор металопротеїнази-4, цукровий діабет 2-го типу.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є головною причиною смертності в усьому світі та Україні [3, 7]. Перебіг та прогноз ІХС залежить від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є істотним чинником, що зумовлює несприятливий перебіг ІХС [2, 6].

Нещодавно було доведено [10], що матричні металопротеїнази (ММП) відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу та перебудові судинної стінки. Проведене дослідження [8] показало, що підвищені концентрації глюкози можуть викликати дисфункцію декількох внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, генерацію активних форм кисню і призвести до накопичення кінцевих продуктів глікування. Проте основні механізми між гіперглікемією та судинними захворюваннями залишаються неясними.

Матричні металопротеїнази є представниками сімейства Zn^{2+} і Ca^{2+} -залежні ендопептидази, які мають важливе значення для клітинної міграції та ремоделювання тканин за патологічних станів, зокрема гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [6]. Збільшення деградації ММП у атеросклеротичній бляшці може бути одним із ключових чинників, який призводить до нестабільності бляшки та розвитку серцево-судинних подій [10].

Результати дослідження Das S. та співавторів [9] показали, що активність ММП-9 і ММП-2 зростають у плазмі крові у хворих на ЦД 2-го типу. На думку вчених, гіперглікемія прямо або опосередковано (наприклад, за допомогою окисного стресу або кінцевих продуктів глікування) може призвести до експресії ММП у великих судинах. Незважаючи на ці дані, роль ММП у розвитку ЦД 2-го типу залишається до кінця не вивченим.

МЕТА

Метою дослідження є побудова моделі прогнозу випадків серцево-судинної смерті хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу з урахуванням ММП-13 і тканинного інгібітора металопротеїнази-4 (ТІМП-4) через визначення їх прогностичної цінності.

МАТЕРІАЛ И МЕТОДИ

Під час дослідження обстежено 100 пацієнтів, серед яких 46 жінок (42,6 %) та 74 чоловіки (57,4 %), котрі перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктовому відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету) та в першому кардіологічному відділенні Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці. Усіх пацієнтів було поділено на групи: основну групу становили 60 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу (серед них 31 особа – чоловіки, 29 осіб – жінки від 45 до

88 років); порівняльну групу – 40 хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (серед них 32 особи – чоловіки, 8 осіб – жінки від 45 до 75 років). Контрольну групу становили 20 умовно здорових осіб (серед них 11 осіб – чоловіки та 9 осіб – жінки віком 22–27 років).

Діагноз ГІМ визначено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [4]; наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST» [5].

Тривалість ЦД 2-го типу – від одного до тридцяти років (середня тривалість становила 9,4 років). Діагноз ЦД 2-го типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій 2015 р. Американської діабетичної асоціації (American diabetes association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European association for the study of diabetes, EASD).

Критеріями виключення є ревматологічні хвороби, онкологічні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Вміст ММП-13 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human MMP-13» (RayBiotech, Норкросс, США), ТІМП-4 – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human TIMP-4» (R&D Systems, Міннеаполіс, США). Імуноферментні дослідження були проведені в Центральній науково-дослідницькій біохімічній лабораторії на базі Харківського національного медичного університету.

Дизайн дослідження було узгоджено комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, яких долучили до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь.

Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами під час розподілу, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$. Під час аналізу різниці частот у двох незалежних вибірках використовували критерій Фішера.

Для оцінки предикторних властивостей використано ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [1]. Метою побудови моделі було прогнозування випадків серцево-судинної смерті у хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда із ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичної моделі випадків серцево-судинної смерті ми використали метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1», якщо подія відбулася, та «0» у протилежному випадку. Результат підрахунку за проведення прогнозу потрапляє в інтервал 0–1 і може бути інтерпретований як імовірність прогнозованої події.

Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням такого регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – стандартне рівняння лінійної регресії: $y = x_1 \cdot k_1 + x_2 \cdot k_2 + \dots + x_n \cdot k_n + c$, де y – величина залежної змінної, x_i – значення незалежних змінних, k_i – коефіцієнти за незалежних змінних, c – константа.

У результаті проведеного аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників з бінарної змінної випадків серцево-судинної смерті (летальність «1», летальність «0») були обчислені коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності випадку серцево-судинної смерті. При цьому застосування покрокового методу дозволило виділити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали набір з п'яти змінних для пацієнтів на ГІМ та ЦД 2-го типу: вік, глюкоза, ММП-13, ТІМП-4, встановлення стента.

За значень імовірності, які перевищили 0,5, пацієнта, значення змінних якого підставлені в рівняння, зараховували до групи підвищеного ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту ММП-13 на 1–2 добу (таблиця 1) у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2-го типу або без нього показало відмінності за співставлення з контрольною групою. Виявлено зростання ММП-13 у хворих із ГІМ та ЦД 2-го типу на 94 % та на 48 % без ЦД 2-го типу в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ТІМП-4 на 1–2 добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 19 % за наявності ЦД 2-го типу та на 21 % без ЦД 2-го типу у разі зіставлення з контрольною групою ($p < 0,05$). Виявлено вірогідне збільшення концентрації ММП-13 у хворих з ГІМ та супутнього ЦД 2-го типу на 36 % порівняно з пацієнтами без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). За показниками ТІМП-4 вірогідних відмінностей виявлено не було під час зіставлення хворих із ГІМ за наявності ЦД 2-го типу або без нього ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Матриксна металопротеїназа-13, тканинний інгібітор металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю цукрового діабету 2-го типу та без нього

Показники, одиниці вимірювання	ГІМ із ЦД 2-го типу (n = 60 осіб), $M \pm m$	ГІМ без ЦД 2-го типу (n=40 осіб), $M \pm m$	Контрольна група (n = 20 осіб), $M \pm m$
ММП-13 на 1–2 добу, пг/мл	65,6 ± 2,5*#	47,9 ± 3,8*	32,2 ± 2,6
ММП-13 на 10–14 добу, пг/мл	42,6 ± 2,5*#	36,4 ± 2,8	32,2 ± 2,6
ТІМП-4 на 1–2 добу, пг/мл	1 518 ± 136*	1 540 ± 113*	1 269 ± 75
ТІМП-4 на 10–14 добу, пг/мл	1 942 ± 136*#	2 250 ± 175*	1 269 ± 75

Примітка. n – кількість обстежених осіб; $M \pm m$ – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення; * – $p < 0,05$ порівняно з хворими із контрольною групою, # – $p < 0,05$ порівняно з хворими з ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу чи без нього.

Аналіз результатів дослідження ММП-13 на 10–14 добу у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу продемонстрував збільшення на 31 % та на 13 % без ЦД 2-го типу порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ТІМП-4 на 10–14 добу був вищий у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу на 53 % та на 77 % без ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Виявлено вірогідне зростання вмісту ММП-13 у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу на 17 % порівняно з хворими без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). Виявлено зростання рівня ТІМП-4 у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу на 14 % порівняно з пацієнтами без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). Згідно з літературними джерелами у хворих на ГІМ вміст ММП-13, ТІМП-4 на 1–7 добу залишається підвищеним, а потім рівень ММП-13 поступово знижується [10].

Згідно з дизайном дослідження ми передбачили можливість використання ММП-13 та ТІМП-4 як предикторів випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC-кривої виявлено предикторні властивості щодо виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу у разі зростання рівня ММП-13 $> 36,5$ пг/мл з урахуванням чутливості (85,71 %) і специфічності (67,57 %) (рисунок 1) та за зростання рівня ТІМП-4 $> 1\,470$ пг/мл (чутливість – 71,43 % і специфічність – 64,86 %) (рисунок 2).

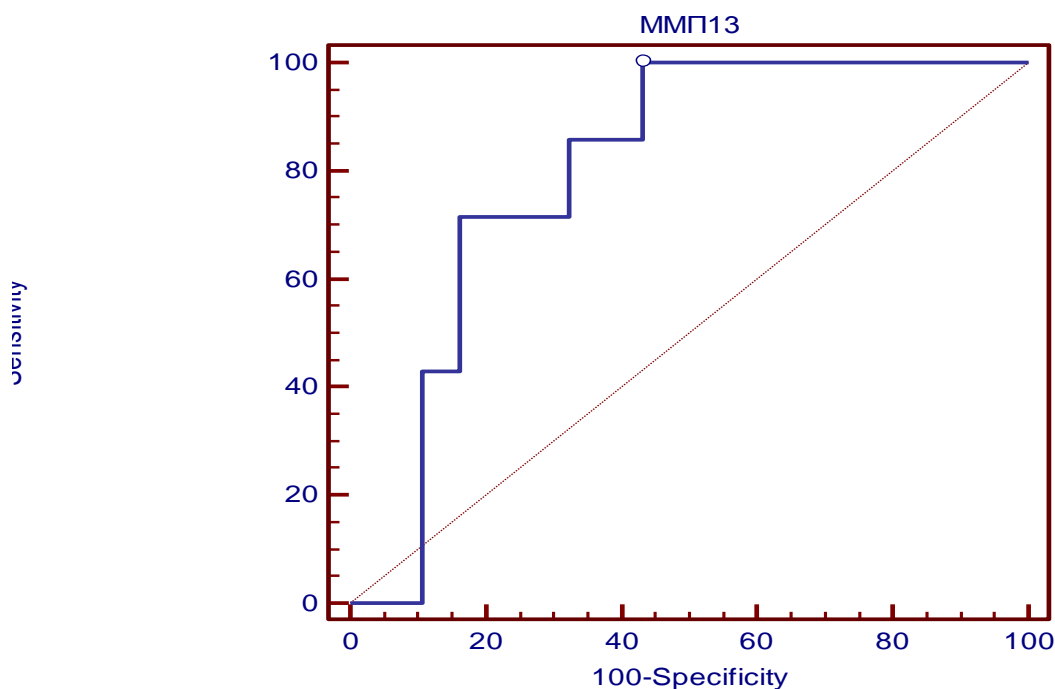


Рисунок 1

Прогностична цінність матричної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

Примітка. Вісь x – специфічність, %; вісь y – чутливість %.

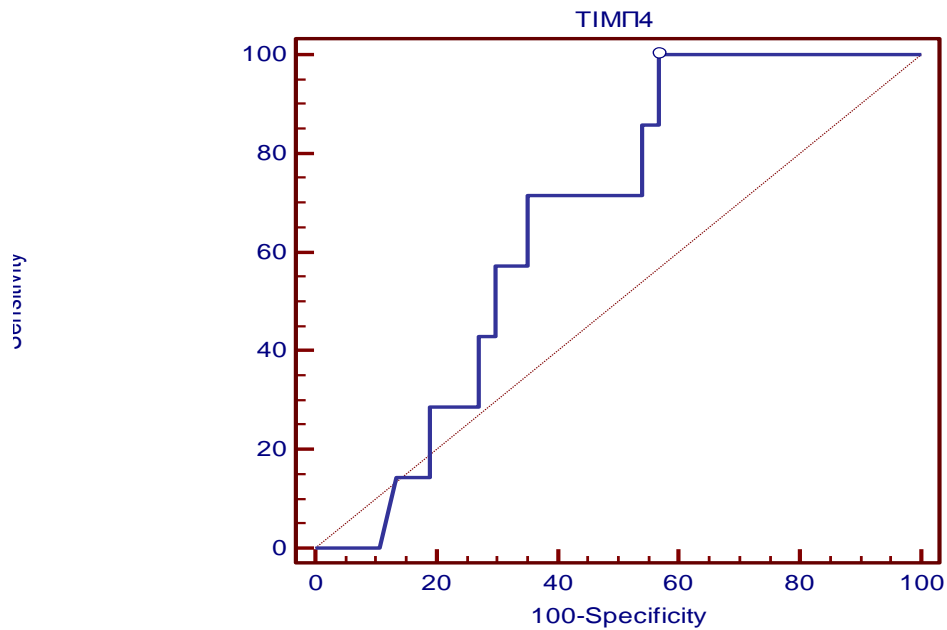


Рисунок 2

Прогностична цінність тканинного інгібітора металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

Примітка. Вісь x – специфічність, %; вісь y – чутливість %.

Щоб зробити можливим використання стандартних показників для моделі були використані глюкоза, вік, встановлення стента. Показник чутливості моделі становив 86 %, в умовах високої специфічності – 97 %, що дає змогу використовувати її для прогнозу виникнення випадків серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рисунок 3, таблиця 2).

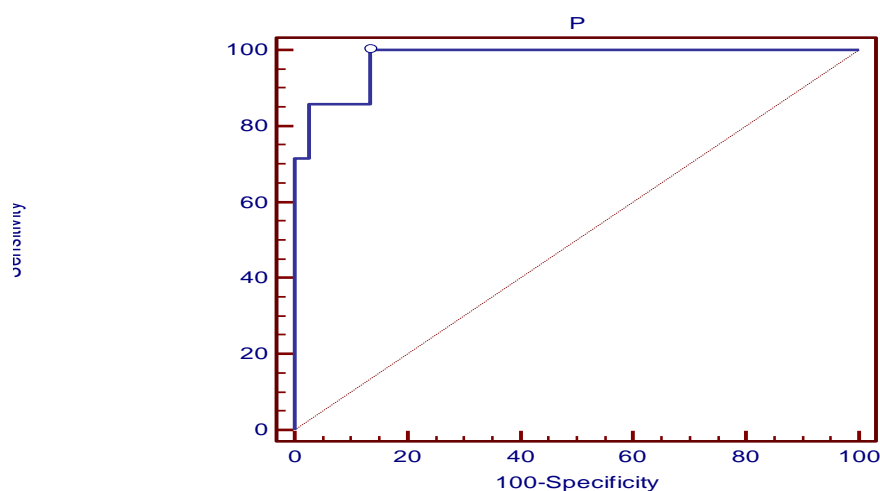


Рисунок 3

Модель прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

Примітка. Вісь x – специфічність, %; вісь y – чутливість %.

Таблиця 2**Показники ROC-кривої для моделі прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Змінна (величина)	P
Класифікація змінної (величини)	Летальність
Площа під ROC кривою (AUC)	0,997
Достовірне значення – p (площа = 0,5)	< 0,0001
Чутливість, %	86
Специфічність, %	97

Примітка. AUC (Area under the ROC curve) – шкала значень площі під кривою, яка відображає якість діагностичного тесту; AUC = 0,9–1,0 – відмінна якість; AUC = 0,8–0,9 – висока якість; AUC = 0,7–0,8 – дуже добра якість; AUC = 0,6–0,7 – задовільна якість; AUC = 0,5–0,6 – незадовільна якість.

Формула обчислення прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу має вигляд:

$$P = 1 / (1 + \exp(0,96 \times \text{Глюкоза} - 0,28 \times \text{Вік} - 0,936 \times \text{ММП13} - 0,014 \times \text{ТІМП4} + 95,7 \times \text{стент} + 70,4)),$$

де P (ризик) – вірогідність виникнення летальності; глюкоза – рівень глюкози на 1–2 добу, ммоль/л; вік – вік, років; ММП13 – ММП-13 на 1–2 добу, пг/мл; ТІМП4 – ТІМП-4 на 1–2 добу, пг/мл; стент – встановлення стенту.

Прикладом використання прогностичної цінності є такий клінічний випадок: хворий Ж., 76 років, перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктому відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» з 17.01.2015 р. по 03.02.2015 р.

Хворий потрапив до лікарні зі скаргами на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в ліву руку, тривалістю понад 20 хвилин, що виник близько 16:45 17.01.2015 р. та супроводжувався почуттям нестачі повітря, раптовою загальною слабкістю. Задишка не турбувала.

Із анамнеза хвороби: пацієнт страждає на артеріальну гіпертензію більше 25 років із максимальними показниками АТ 220/120 мм рт. ст. Регулярно приймає антигіпертензивні препарати: лористу, конкор. Інфаркти міокарда, порушення ритму заперечує. У 1999 та 2001 р. переніс ішемічні інсульти, у 2005 р. повторні транзиторні ішемічні атаки, лікувався в Центральній клінічній лікарні Укрзалізниці, постійно був під наглядом у невропатолога, 2 рази на рік удома проходив курси нейропротекторної терапії. Болі за грудиною ніколи не турбували.

Із анамнеза життя: протягом 10 років хворіє на ЦД 2-го типу, регулярно приймає глюкованс 500/5 мг.

На момент надходження об'єктивно: стан середньої важкості, свідомість ясна, статура правильна, підвищеного харчування, індекс маси тіла 33 кг/м². Шкірні покриви блідо-рожеві, губи ціанотичні. Зів чистий. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не пальпується. Оглянутий на педикульоз, коросту – негативно. Грудні залози без патологічних ущільнень. Частота дихальних рухів – 16 за 1 хвилину. Над

легкими перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах з обох сторін. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2,0 см. Тони серця приглушені, ритмічні. Артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 70 ударів за 1 хвилину, пульс – 70 ударів за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Сатурація кисня – 95 %. Глікемія – 16,5 ммоль/л.

Було проведено додаткові методи дослідження.

Клінічний аналіз крові (19.01.2015 р.): гемоглобін – 100 г/л, еритроцити – $3,5 \times 10^{12}$ г/л, кольоровий показник – 0,85, тромбоцити – 210,0 г/л, лейкоцити – $13,1 \times 10^9$ г/л, швидкість осідання еритроцитів – 14 мм/год. Нейтрофіли: паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 43 %, еозинофіли – 2 %, лімфоцити – 48 %, моноцити 6 %.

Клінічний аналіз сечі (19.01.2015 р.) – питома вага – 1019 г/л., реакція – слабо кисла, білок – 0,387 г/л, еритроцити – на все поле, лейкоцити – 4–5 одиниць у полі зору, епітелій перехідний – 2–3 одиниці у полі зору, слиз – небагато, бактерій – небагато.

Кількісний тропонін I (19.01.2015 р.) – 7,62 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

Глікемічний профіль (19.01.2015 р.): 8:15 – 12,3 ммоль/л, 11:00 – 14,2 ммоль/л, 13:00 – 8,2 ммоль/л.

Цукор крові (20.01.2015 р.) – 10,1 ммоль/л.

Білірубін крові (19.01.2015 р.): загальний – 14,4 ммоль/л, прямий – 2,0 ммоль/л, непрямий – 12,4 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові (21.01.2015 р.) – загальний білок – 83 г/л; бета-ліпопротеїди – 50 оптичних од; аспартатамінотрансфераза – 35 од./л; аланінамінотрансфераза – 33 од./л; сечовина – 7,7 мкмоль/л; креатинін – 0,102 мкмоль/л.

Коагулограма (20.01.2015 р.): протромбін – 53 % (80–100 %), час кальцифікації плазми – 283сек (60–120 секунд), толерантність плазми до гепарину – 15 сек. (7–11 хвилин), концентрація фібриногена – 5,55 г/л (2–4 г/л), тромботест – V (IV–VI), фібриноген B негативний.

Коагулограма (29.01.2015): протромбін – 71 % (80–100 %), час кальцифікації плазми – 119 сек (60–120сек), толерантність плазми до гепарину – 7хв 45сек (7–11 хв), концентрація фібриногена – 4,88 г/л (2–4 г/л), тромботест – IV (IV–VI), фібриноген B слабопозитивний.

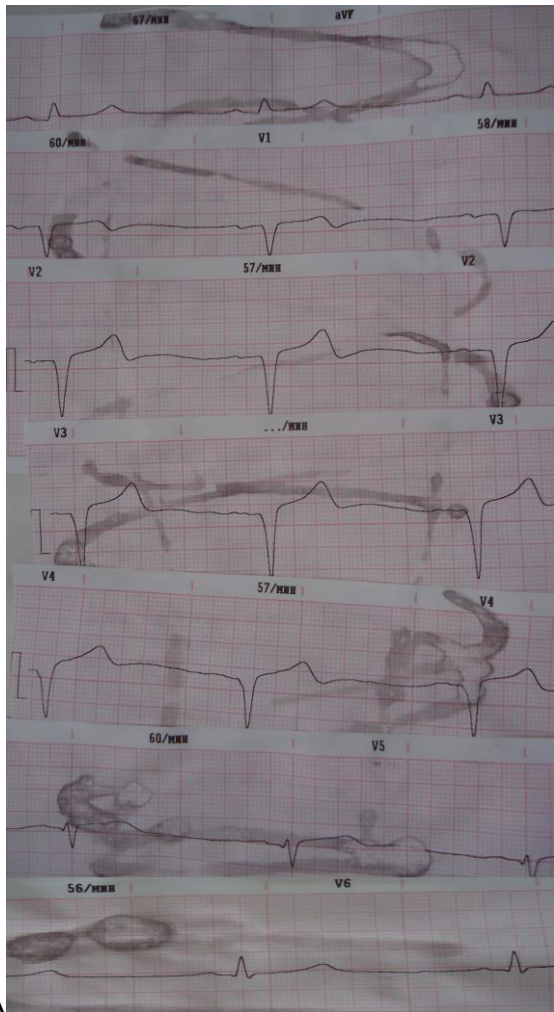
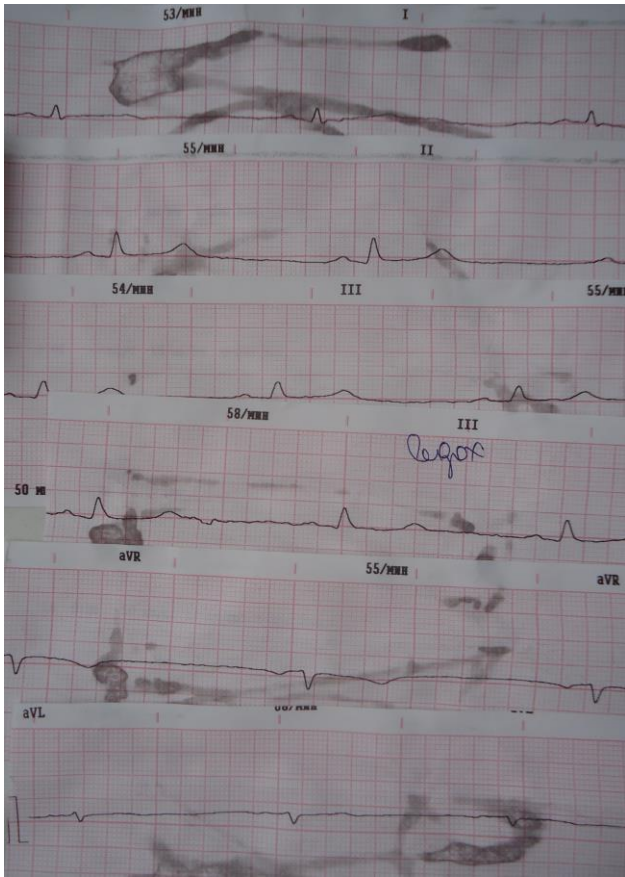
Матриксна металопротеїназа-13 (19.01.2015 р.) – 46,15 пг/мл.

Матриксна металопротеїназа-13 (29.01.2015 р.) – 50,65 пг/мл.

Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (19.01.2015 р.) – 1 566,98 пг/мл.

Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (29.01.2015 р.) – 1 977,65 пг/мл.

Електрокардіографія (17.01.2015 р. о 18:20) – ритм синусовий, елевація сегмента ST до 4 мм у V2–V4, патологічний Q в V2–V3.



A

Б

Рисунок 1

Електрокардіограма: гострий Q-позитивний передній інфаркт міокарда.

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця (19.01.2015р.): кінцевий систолічний розмір (КСР) 3,9 см, кінцевий діастолічний розмір (КДР) – 4,6 см, кінцевий систолічний об'єм (КСО) – 69 мл, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) – 100 мл, ударний об'єм (УО) – 30 мл, фракція викиду (ФВ) – 30 %, ліве передсердя (ЛП) – 3,5 см, праве передсердя (ПП) – 3,7 см, правий шлуночок (ПШ) – 2,5 см, діаметр легеневого стовбура – 2,0 см, діаметр аорти – 3,9 см, задня стінка лівого шлуночка – 1,3 см, міжшлуночкова перетинка (МШП) – 1,2 см. Висновок: акінезія в перегородково-верхівковій області.

УЗД серця (23.01.2015р.): КСР – 7,3 см, КДР – 8,5 см, КСО – 288 мл, КДО – 394 мл, УО – 105 мл, ФВ – 26 %, ЛП – 3,7 см, ПП – 3,7 см, ПШ – 2,5 см, діаметр легеневого стовбура – 2,0 см, діаметр аорти – 3,4 см, ЗС – 1,3 см, МШП – 1,2 см. Висновок: акінезія в перегородково-верхівковій області, дилатація ЛШ.

Рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) (19.01.2015 р.) – легені без змін, аорта розширена.

Рентгенограма ОГК (27.01.2015) – зміни застійного характеру.

Було встановлено клінічний діагноз: «ІХС. Гострий (17.01.2015 р.) Q-позитивний поширений передній інфаркт міокарда, протрагований перебіг. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти і коронарних артерій. Серцева недостатність ІІА стадії з систолічною дисфункцією ЛШ. Догоспітальна тромболітична терапія металізе 17.01.2015 р. Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, 3-го ступеня, ризик дуже високий. Ускладнений гіпертонічний криз 17.01.2015 р. на догоспітальному етапі. Фібриляція передсердь, персистуюча форма, пароксизм 18.01.2015 р., 20.01.2015 р. – 29.01.2015 р. Фібриляція шлуночків 27.01.2015 р. Стан після успішної реанімації. Екстрасистолічна аритмія. Перенесений ішемічний інсульт (1999 р. у коркових гілках лівої середньої мозкової артерії, 2001 р. – у басейні лівої задньої мозкової артерії) з сенсо-моторною афазією, з правостороннім геміпарезом. Цукровий діабет 2-го типу, тяжкий перебіг».

Враховуючи час від початку больового синдрому (3 години) хворому було проведено тромболізис металізе в дозі 9 тис. од. внутрішньовенно болісно; 20.01.2015 р. спостерігали початок еволюції інфаркту міокарда, про що свідчить успіх проведеного тромболізису.

Проведено лікування: промедол, фленокс підшкірно, лопісел, аспірин, аторвакор, фуросемід внутрішньовенно, еналаприл, аритміл, спіронолактон, цефтріаксон внутрішньовенно струмінно, проксиум, реамберін внутрішньовенно капельно, фармасулін Н підшкірно, корвітин внутрішньовенно капельно, тризипін внутрішньовенно струмінно.

Згідно з рівнями системи міжклітинного матриксу на 1–2 добу, є дані щодо предикторності летальності, а саме ММП-13 > 36,5 пг/мл – 46,15 пг/мл, ТІМП-4 > 1 470 пг/мл – 1 566,98 пг/мл.

Незважаючи на успішність проведеного тромболізису, у хворого протягом перебування в стаціонарі неодноразово рецидивував больовий синдром, що вимагало повторного введення наркотичних і ненаркотичних анальгетиків і було розцінено як протрагований перебіг ГІМ, ускладнений подальшим розривом міокарда в області акінезії передньої стінки ЛШ, що стало причиною exitus letalis.

Об'єктивним відображенням прогностичної властивості показників міжклітинного матриксу – ММП-13 та ТІМП-4 у хворих з протрагованим перебігом інфаркту міокарда на тлі ЦД 2-го типу – є exitus letalis.

Отже, визначення ММП-13 та ТІМП-4 за ГІМ можливо рекомендувати для використання серед лікарів-практиків для прогнозування летальних випадків у хворих на інфаркт міокарда за ЦД 2-го типу .

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ГІМ за наявності ЦД 2-го типу або без нього спостерігається вірогідне підвищення активності системи позаклітинного матриксу через ММП-13 та ТІМП-4.

2. Наявність ЦД 2-го типу асоціюється з компенсаторною роботою ТІМП-4 за умов підвищеного рівня ММП-13 у хворих на ГІМ.

3. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу визначають більш вірогідну гіперпродукцію ММП-13 порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, що може бути обумовлено ефектами гіперглікемії.

4. Матриксна металопротеїназа-13 за рівня $> 36,15$ пг/мл та ТІМП-4 за рівня > 1440 пг/мл виявили прогностичні властивості щодо летальності хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

5. Поєднання в моделі прогнозу віку, глюкози, ММП-13, ТІМП-4, встановлення стента дало змогу отримати чутливість (86 %) та специфічність (97 %).

A model for prognosis of mortality in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering extracellular matrix indices

Koteliukh M. Yu., post-graduate student of the Department of Internal Diseases no. 2 and Clinical Immunology and Allergology
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Ischemic heart disease ranks first among cardiovascular disorders and is one of the main causes of disability and mortality worldwide. The development and course of acute myocardial infarction is known to be accompanied by changes in extracellular matrix. Today the impact of hyperglycemia on intercellular matrix system in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes still remains disputable.

The aim of study is to elaborate a model for prognosis of cardiovascular mortality in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes considering matrix metalloproteinase-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 by their predictive value.

Materials and methods: The research involved 100 patients. The main group included 60 patients with acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes mellitus (DM). The group of comparison amounted for 40 patients with AMI and without type 2 diabetes. The control group comprised 20 practically healthy subjects. The level of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) was determined by ELISA method. The research was conducted at the Central Research Biochemical Laboratory of Kharkiv National Medical University. The results were statistically processed by software Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 6.0. Comparative analysis of the samples was carried out by

calculation of the arithmetic mean and statistical error of the arithmetic mean ($M \pm m$). Discrepancies between the groups during distribution close to normal were assessed using Student's t-criterion. The differences were considered statistically significant in ($p < 0,05$). Fisher criterion was used when analyzing the difference in frequencies of two independent samples.

Results and discussion. The patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes were found out to have a statistically significant increase in MMP-13 on the 1st-2nd day (65.6 ± 2.5 pg/ml) when compared to patients with AMI without type 2 diabetes (47.9 ± 3.8 pg/ml) and control group (32.2 ± 2.6 pg/ml; $p < 0.05$). The content of TIMP-4 increased in patients with AMI and type 2 diabetes on the 1st-2nd day and comprised 1518 ± 136 pg/ml when compared to patients with AMI without type 2 diabetes - 1540 ± 113 pg/ml and control group (1269 ± 75 pg/ml; $p < 0.05$), indicating an activation of extracellular matrix components. On the 10th day of myocardial infarction the patients with type 2 diabetes (42.6 ± 2.5 pg/ml) were found to have a statistically significant increase in the level of MMP-13 when compared to patients without type 2 diabetes (36.4 ± 2.8 pg/ml) when compared to the control group (32.2 ± 2.6 pg/ml; $p < 0.05$), indicating a hyperproduction of MMP-13 in the presence of hyperglycemia. The content of TIMP-4 in patients with AMI and type 2 diabetes was 1942 ± 136 pg/ml on the 10th-14th day in comparison with AMI patients without type 2 diabetes – 2250 ± 175 pg/ml when compared to the control group – 1269 ± 75 pg/ml, $p < 0.05$.

The study allowed the authors to determine prognostic value of MMP-13 and TIMP-4 regarding cardiovascular mortality in patients with AMI and type 2 diabetes in an increase in the levels of MMP-13 > 36.5 pg/ml considering sensitivity (85.71%) and specificity (67.57%) and in an increase in TIMP-4 > 1470 pg/ml (sensitivity – 71.43% and specificity – 64.86%).

The model for prognosis of cardiovascular mortality taking into account MMP-13 and TIMP-4 in patients with AMI and type 2 diabetes was shown to be efficient. Combination of MMP-13, TIMP-4, age, glucose and administration of stent gave a possibility to receive specificity (97%) and sensitivity (86%).

Conclusion. The study demonstrated a statistically significant increase in matrix metalloproteinase-13 in an insufficient increase in the level of tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes, indicating an imbalance in intercellular matrix system. The authors defined prognostic characteristics regarding matrix metalloproteinase-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes as for mortality of these patients.

Key words: *acute myocardial infarction, matrix metalloproteinase -13, extracellular matrix, tissue inhibitor of metalloproteinase-4, type 2 diabetes mellitus.*

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Богомолов А. В. Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований / А. В. Богомолов, Ю. А. Кукушкин // Системный анализ в медицине (САМ 2013) : материалы VII международ. науч. конф. под общ. ред. В. П. Колосова (Благовещенск, 24–25 сент. 2013). – Благовещенск : Амурский государственный университет, 2013. – С. 7–10.
2. Васильева Е. М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) / Е. М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 199–201.

3. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році / Державна служба статистики України. – Київ, 2014. – Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua.
4. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». – Київ, 2014.
5. Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST». – Київ, 2006.
6. Сахарный диабет. Информационный бюллетень // Всемирная организация здравоохранения : официальный веб-сайт. – 2015. – № 312. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>.
7. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень. // Всемирная организация здравоохранения : официальный веб-сайт. – 2015. – № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>.
8. Adler A. I. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes / A. I. Adler // *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol. 25. – P. 41–46.
9. Das S. Matrix metalloproteinases in subjects with type 2 diabetes mellitus: Pattern of MMP-2 and MMP-9 profile in diabetes mellitus type-2 / S. Das, A. Maiti // *Patients American International Journal of Research in Formal, Applied & Natural Sciences*. – 2013. – Vol. 3. – No. 1. – P. 57–60.
10. Vanhoutte D. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window / D. Vanhoutte, M. Schellings, Y. Pinto, [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol. 69. – P. 604–613.