ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

КОТЕЛЮХ МАРІЯ ЮРІЇВНА

 УДК [616.127–005.8–036.11: 616.379 – 008.64] – 078 : 577.112 : 577.152.9

**ДИСЕРТАЦІЯ**

РОЛЬ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ І ТЕНАСЦИНУ С У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_М.Ю. Котелюх

Науковий керівник: Кравчун Павло Григорович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2017

**АНОТАЦІЯ**

*Котелюх М.Ю.* Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. –Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2017.

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

У дослідженні було залучено 110 хворих на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу. Хворих було поділено на основну групу, яка становила 70 осіб, і порівняльну – 40 осіб. До контрольної групи ввійшли 20 умовно здорових осіб. Рівень матриксної металопротеїнази-13 (ММП-13), тканинного інгібітора металопротеїнази-4 (ТІМП-4), тенасцину С визначали методом імуноферментного аналізу.

У дисертаційній роботі визначено зростання концентрації ММП-13 на тлі підвищення рівнів ТІМП-4 у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу на 1-2 добу спостереження. У хворих на ГІМ при супутньому ЦД 2-го типу визначалася індукована гіперглікемією гіперактивність ММП-13 та ТІМП-4 в умовах виснаження ефектів тенасцинемії пропорційно до ступеня враження міокарда та атерогенних змін ліпідограми, а у хворих без ЦД 2-го типу спостерігається тенасценемія паралельно до виразності міокардіального враження.

Виявлено зростання ММП-13 на 1-2 добу у хворих із ГІМ та ЦД 2-го типу на 94% та на 48% без ЦД 2-го типу в порівняні 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).

На основі аналізу результатів дослідження з’ясовано, що вміст тенасцину С на 1-2 добу був достовірно більшим на 34% (p˂0,05)у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу при порівнянні з контрольною групою. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу вміст тенасцину С був вищим за контрольну групу на 14,9% (p=0,07). Проведене дослідження виявило кореляційний зв’язок між тенасцином С та тропоніном I. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу існував негативний зв’язок між тенасцином С та тропоніном I (r=-0,31; p<0,05), на відміну від цього, у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу спостерігався прямий зв’язок (r=0,32; p<0,05).

Провідними змінами в роботі компонентів екстрацелюлярного матриксу у хворих на ГІМ при ЦД 2-го типу є переважання виразності збільшення вмісту маркера деградації колагену ММП-13 над адаптивним збільшенням ТІМП-4 у разі відсутності такого у тенасцину С в умовах гіперглікемії, що супроводжувалася зростанням відсотку хворих з субоклюзією та оклюзією коронарних артерій при відповідній кількості уражених артерій.Визначено кореляційні зв’язки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу: між загальним холестерином – (r=0,54; p<0,05); тригліцеридами – (r=0,57; p<0,05) та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій. Встановлено зв'язок між ліпопротеїдами високої щільності – r=-0,31 коефіцієнтом атерогеності – r=0,31 та ММП-13 (p<0,05); між ТІМП-4 та ліпопротеїдами дуже низької щільності – (r=0,59; p<0,05), що свідчило про гіперактивність системи міжклітинного матриксу та зміни ліпідного обміну.

Наявність ЦД 2-го типу у хворих супроводжувалося виразними змінами морфо-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка завдяки збільшенню кінцево-систолічного об’єму на 46%, кінцево-систолічного розміру на 16%, результатом чого було зниження контрактильності. Визначено прямі кореляційні зв'язки на 1-2 добу між ММП-13 та кінцево-систолічним об’ємом (r=0,57; p˂0,05); кінцево-систолічним об’ємом (r=0,55; p˂0,05), кінцево-діастолічним розміром (r=0,61; p˂0,05), кінцево-систолічним розміром (r=0,56; p˂0,05), ударним об’ємом (r=0,47; p˂0,05), товщиною міжшлуночкової перетинки (r=0,37; p˂0,05), індексом маси міокарда лівого шлуночка (r=0,43; p˂0,05), масою міокарда лівого шлуночка (r=0,53; p˂0,05), відносною товщиною задньої стінки лівого шлуночка (r=0,62; p˂0,05). Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв'язку між рівнем ТІМП-4 та товщиною міжшлуночкової перетинки (r=0,38; p˂0,05). Визначено прямий кореляційний зв'язок між тенасцином С на 1-2 добу та ударний об’ємом (r=0,58; p˂0,05). Збільшення вмісту ММП-13 у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу супроводжується зростанням об’ємів лівого шлуночка та гіпертрофією лівого шлуночка. Високі рівні ТІМП-4 та тенасцину С пов’язано з параметрами контрактильності.

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). Рівень тенасцину С на 10-14 добу у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу був на 38% меншим порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу (p˂0,05). Вміст тенасцину С на 10-14 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу був більший на 71% порівняно з групою контроля (p˂0,05).

Проведене перкутанне втручання у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу асоціювалося зі змінами активності компонентів екстрацелюлярного матриксу завдяки зниженню рівня маркера деградації ММП-13 і зростанню його антагоністів, а саме, тенасцину С та ТІМП-4, а у хворих без перкутанних втручань спостерігається гіперактивність ТІМП-4 у відповідь на високі концентрації ММП-13 за відсутності такого з боку тенасцину С.

 У хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу терапевтична тактика з залученням перкутанного втручання або без нього супроводжується зниженням рівнів ММП-13 при паралельному зростанні її антагоністів ТІМП-4 та тенасцину С, ступінь виразності якого вищий після стентування коронарних артерій.

 В результаті дослідження виявлено, що тенасцин С володів високими предикторними властивостями щодо прогресування систолічної дисфункції та розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Вміст ММП-13 та ТІМП-4 виявили прогностичну інформативність у відношенні летальності хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, що дозволило залучити їх разом з рутинними клініко-лабораторними параметрами до прогностичного алгоритму з метою застосування в клінічній практиці.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи розширеланаукові дані стосовно ролі компонентів екстрацелюлярного матриксу у розвитку ГІМ у хворих із ЦД 2-го типу через переважання активності ММП-13 як маркера деградації колагену.

Визначено ризик прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка завдяки оцінці тенасцинемії у хворих із ГІМ та ЦД 2-го типу. Отримано нові дані щодо оцінки ступеня ризику кардіоваскулярної смертності з урахуванням динаміки рівня глюкози крові, ММП-13, ТІМП-4 та віку хворого в умовах проведеного перкутанного втручання зі стентуванням у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

Продемонстровано, що застосування перкутанного втручання у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу призводило до зниження маркера деградації колагену ММП-13 в умовах зростання антагоністичних ефектів ТІМП-4 і тенасцину С.

Визначено, що ведення хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу без залучення перкутанного втручання асоціюється з виснаженням активності тенасцину С.

Доведено, що застосування схем терапії як із залученням перкутанного втручання, так і без нього супроводжується позитивною динамікою параметрів морфо-функціонального стану міокарда у вигляді зменшення розмірів порожнини лівого шлуночка та зростання контрактильності.

Практичне значення одержаних результатів впроваджено у практику прогнозування гострої лівошлуночкової недостатностіу хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, що оцінювалосяза допомогою динаміки тенасцину С, зниження якої менше – 1,77 нг/мл було значущим предиктором ускладненого перебігу інфаркту міокарда протягом гострого періоду захворювання.

Використання закладами охорони здоров’я у складі моделі концентрації ММП-13, ТІМП-4, глюкози крові з урахуванням віку хворого та наявності перкутанного втручання постановкою стента сприяло оптимізації прогнозу розвитку кардіоваскулярної смертності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

Розроблений спосіб прогнозування серцево-судинної смерті ухворих на ГІМ та ЦД 2-го типу надало змогипрогнозувати летальність протягом гострого періоду інфаркту міокарда з зубцем Q при збільшенні ММП-13˃36,5 пг/мл і ТІМП-4˃1470 пг/мл.

З метою прогнозування прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу необхідно визначати рівень тенасцину С, зниження якого менше 15 нг/мл мало предикторні властивості.Обґрунтовано доцільність використання алгоритму прогнозу зниження фракції викиду менше 40% упродовж двотижневого терміну спостереження за допомогою оцінки предикторної цінності тенасцину С, креатиніну сироватки, діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, що надало можливість оптимізувати прогноз у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Об’єднання в моделі цих параметрів уможливило підвищити специфічність до 77% в умовах високої чутливості 89%. Це засвідчило те, що наявність ЦД 2-го типу асоціюювалася з виснаженням тенасцинемії.

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

**SUMMARY**

*Koteliukh M.Yu.* – The role of matrix metalloproteinases and tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. – Research project manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.02 «Internal diseases». – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2017.

The development and course of acute myocardial infarction (AMI) is known to be accompanied by changes in intercellular matrix. Today the impact of hyperglycemia on the intercellular matrix system in patients with AMI and type 2 diabetes mellitus (DM) still remains a debating point.

The study involved 110 patients with AMI regardless of the presence of type 2 DM. The patients were divided into the main group with 70 subjects, and the comparison group with 40 subjects. The control group included 20 relatively healthy individuals. The level of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) and tenascin C was determined by ELISA.

The study showed an increase in concentration of MMP-13 levels secondary to an increase in TIMP-4 in patients with AMI in the presence or absence of type 2 DM on days 1-2 of observation. Patients with AMI with concomitant type 2 DM were shown to have MMP-13 and TIMP-4 hyperactivity induced by hyperglycemia in terms of depletion of tenascinemia effects relatively to the degree of myocardium involvement and atherogenic changes on lipidogram, whereas in patients without type 2 DM tenascinemia corresponded to the severity of myocardium involvement.

The study indicated an increase in MMP-13 on days 1-2 in patients with AMI and type 2 DM by 94% and by 48% in patients without type 2 DM as compared to the control group (p˂0.05). TIMP-4 level on days 1-2 was significantly higher in patients with AMI by 19% in the presence of type 2 DM and by 21% without type 2 DM as compared to the control group (p˂0.05). Patients with AMI and concomitant type 2 DM were shown to have asignificant increase in MMP-13 concentration by 36% as compared to patients without type 2 DM (p˂0.05). TIMP-4 indices were not found to havesignificant differenceswhen compared to patients with AMI with or without type 2 DM (p˃0.05).

The findingsalso showed that tenascin C levelon days 1-2 was significantly higher by 34% (p˂0.05) in patients with AMI without type 2 DM as compared to the control group. In patients with AMI and type 2 DM the level of tenascin C was higher than in the control group by 14.9% (p = 0.07). The study found a correlation between tenascin C and troponin I. Patients with AMI and type 2 DM had a negative relationship between tenascin C and troponin I (r =-0.31; p<0.05), in contrast, in patients with AMI without type 2 DM, there was a direct relationship (r=0.32; p <0.05).

The key changes in extracellular matrix components in patients with AMI with type 2 DM included the predominance of an increase in MMP-13 collagen degradation marker over an adaptive increase in TIMP-4 in the absence of such in tenascin C in conditions of hyperglycemia, accompanied by anincrease in percentage of patients with subocclusion and occlusion of coronary arteries with the appropriate number of affected arteries. The study determined the following correlations in patients with AMI and type 2 DM: between total cholesterol (r = 0.54; p <0.05); between triglycerides (r=0.57; p <0.05) and the severity of coronary artery disease. The relationship between HDL (r=-0.31), atherogenicity coefficient (r=0.31) and MMP-13 (p <0.05); between TIMP-4 and very low density lipoproteins (r=0.59; p<0.05) indicated a hyperactivity of intercellular matrix system and changes in lipid metabolism.

The presence of type 2 DM in patients was accompanied by distinct changes in morphological and functional parameters of left ventricular myocardiumdue to an increase in end-systolic volume by 46% and end-systolic size by 16%, resulting in a reduction in contractility. On day 1-2 there was a direct correlation between MMP-13 and end-systolic volume (r = 0.57; p˂0.05); end-systolic volume (r=0.55; p˂0.05), end-diastolic size (r = 0.61; p˂0.05), end-systolic size (r=0.56; p ˂0.05), stroke volume (r=0.47; p˂0.05), interventricular septum thickness (r=0.37; p˂0.05), left ventricular mass index (r = 0.43; p˂0.05), left ventricular mass (r=0.53; p˂0.05), relative thickness of the posterior wall of the left ventricle (r=0.62; p˂0.05).Correlation analysis showed a direct relationship between the level of TIMP-4 and interventricular septum thickness (r=0.38; p˂0.05). On days 1-2 there was a direct correlation between tenascin C and stroke volume (r=0.58; p˂0.05). The increase in MMP-13 in AMI patients with type 2 DM was accompanied by an increase in left ventricular volumes and left ventricular hypertrophy. High levels of TIMP-4 and tenascin C were associated with contractility parameters.

Assessment of MMP-13 on days 10-14 in patients with AMI and type 2 DM showed an increase by 31% and by 13% in patients without type 2 DM as compared to the control group (p˂0.05). TIMP-4 level on days 10-14 was higher in patients with AMI and type 2 DM by 53% and by 77% in patients without type 2 DM as compared to the control group (p˂0.05). There was a significant increase in MMP-13 level in patients with AMI and type 2 DM by 17% as compared to patients without type 2 DM (p˂0.05). TIMP-4 in patients with AMI and type 2 DM was increased by 14% as compared to patients without type 2 DM (p˂0.05). On days 10-14 tenascin C in patients with AMI and type 2 DM was by 38% lower as compared to patients with AMI without type 2 DM (p˂0.05). On days 10-14 tenascin C in patients with AMI without type 2 DM was higher by 71% as compared to the control group (p˂0.05).

Percutaneous intervention in patients with AMI and type 2 DM was associated with changes in the activity of extracellular matrix components due to a decrease in levels of MMP-13 degradation markers and an increase in its antagonists, namely tenascin C and TIMP-4, and patients without percutaneous interventionwere found to have TIMP-4 hyperactivity in response to high MMP-13 concentrations in the absence of such by tenascin C.

 In patients with AMI without type 2 DM therapeutic tactics with or without percutaneous intervention was associated with a decrease in MMP-13 levels accompanied by an increase in its antagonists TIMP-4 and tenascin C, and its severity was higher after stenting of coronary arteries.

The study revealed that tenascin C had high prognostic properties regarding systolic dysfunction and the progression of acute left ventricular failure in patients with AMI and type 2 DM. MMP-13 and TIMP-4 levels showed prognostic value regarding mortality of patients with AMI and type 2 DM, which allowed to includethem along with routine clinical and laboratory findings to the predictive algorithm to be employed in clinical practice.

Scientific novelty of the results of the studyextended scientific data on the role of extracellular matrix components in the development of AMI in patients with type 2 DMdue to the prevalence of MMP-13 activity as a marker of collagen degradation.

The study defined the risk of progression of left ventricular systolic dysfunction considering tenascinemia evaluation findings in patients with AMI and type 2 DM. It allowed to receive new data on the assessment of the risk of cardiovascular mortality taking into account the changes in the levels of blood glucose, MMP-13, TIMP-4 and the age of patients following percutaneous intervention with stenting in patients with AMI and type 2 DM.

The study demonstrated that percutaneous intervention in patients with AMI and type 2 DM resulted in a decrease in MMP-13 collagen degradation marker in an increase in antagonistic effects of TIMP-4 and tenascin C.

The study determined that the management of patients with AMI and type 2 DM without percutaneous intervention was associated with the depletion of tenascin C activity.

Employment of therapeutic regimens with and without percutaneous intervention was accompanied by positive changes in parameters of morpho-functional state of the myocardium by a reduction in the size of the left ventricular cavity and increased contractility.

Practical significance of the results was to put into practice prognosis of acute left ventricular failure in patients with AMI and type 2 DM which was evaluated by changes in the level of tenascin C, and its decrease by less than 1.77 ng/mL was a significant predictor of a complicated course of myocardial infarction during the period of the disease.

The use of the model of MMP-13, TIMP-4 and blood glucoseconcentrations, taking into account the patient's age and the presence of percutaneous intervention for stenting by health care facilities helped optimize the prognosis of cardiovascular mortality in patients with AMI and type 2 DM.

The developed method of predicting cardiovascular death in patients with AMI and type 2 DM gave a possibility to predict mortality during the period of acute myocardial infarction with Q wavein an increase in MMP-13˃36.5 pg/ml and TIMP-4˃1470 pg/ml.

Prediction of left ventricular systolic dysfunction progression in patients with AMI and type 2 DM requiresidentification oftenascin C level asits reduction by less than 15 ng/mL has prognostic properties. The study substantiated the expediency of using the algorithm for predicting a decrease in ejection fraction by less than 40% over a two-week observation period by assessing prognostic value of tenascin C, serum creatinine, diastolic blood pressure and body mass index, which made it possible to optimize the prognosis in patients with AMI and type 2 DM. Combining these parameters in the model made it possible to increase the specificity to 77% in conditions of high sensitivity of 89%. This showed that the presence of type 2 DM was associated with the depletion of tenascinemia.

Key words: acute myocardial infarction, matrix metalloproteinase-13 tenascin C, tissue inhibitor of metalloproteinase-4, type 2 diabetes.

**Список публікацій здобувача**

1. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2015. №4 (54). С. 111–118. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*.
2. Котелюх М.Ю. Вплив вуглеводного обміну на позаклітинний матрикс у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2016. №1 (55). С. 29‒35.
3. Котелюх М.Ю. Вплив міжклітинного матриксу на стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2016. Том 16, Вип. 1 (53). С. 125–128.
4. Котелюх М.Ю.  Зміни міжклітинного матриксу та параметрів кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2 типу. Одеський медичний журнал. 2016. № 2 (154). С. 41 – 45.
5. Котелюх М.Ю Модель визначення прогнозу летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу з урахуванням показників міжклітинного матриксу. Кардиология: от науки к практике. 2016. № 2 (21). С. 7 – 18.
6. Котелюх М.Ю. Модель для визначення прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням вмісту тенасцину С. Запорожский медицинский журнал. 2016. № 2 (95). С. 10–15.
7. Koteliukh M. A model for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content. Georgian Medical News. 2016. №5 (254). С. 32 – 37. Грузія.
8. Патент №110203, UA, МПК G01N 33/00 (2016.01) Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за вмістом тенасцину С / Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г.; Харківський національний медичний університет. – 26.09.2016, Бюл. №18. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку на патент).*
9. Патент №110204, UA, МПК G01N 33/00 (2016.01) Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г.; Харківський національний медичний університет. – 26.09.2016, Бюл. №18. *(Здобувачем розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*
10. Котелюх М.Ю. Вивчення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини: конференція з міжнародною участю, присвячена 210-річчю ХНМУ та пам’яті проф. В.М. Хворостинки, 11 вересня 2015 р. Харків, 2015. С. 72 – 73.
11. Котелюх М.Ю. Гендерні особливості хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13‒14 березня  2015 р. «Організація наукових медичних досліджень Solutem». Дніпропетровськ, 2015. С. 48 – 50.
12. Котелюх М.Ю. Особливості вікових змін хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 16 – 17 квітня 2015 р. «МОН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна». Харків, 2015. С. 30.
13. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. С. 112 – 113.
14. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін параметрів міокарду лівого шлуночка у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали науково-практичної конференції, 10‒11 квітня 2015 р. «МОН України, Міжнародний гуманітарний університет, Одеський медичний інститут». Одеса, 2015. С. 67 – 69.
15. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 49.
16. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення тенасцину С у розвитку гострого інфаркту міокарда. Сучасні аспекти медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки 2015, 14 – 15 травня 2015 р. Харків, 2015. С. 85.
17. Котелюх М.Ю. Розповсюдженість хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої, 23‒24 квітня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 161.
18. Koteliukh M. Yu. The study of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 127.
19. Koteliukh M.Yu. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of acute myocardial infarction. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, May 14‒15, 2015: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2015. P. 80.
20. Котелюх М.Ю. Вивчення гендерних змін у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Проблеми людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31 березня 2016 р. «МОЗ України, Харківський національний медичний університет». Харків, 2016. С. 99.
21. Котелюх М.Ю. Вивчення динаміки матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Медична наука та клінічна практика 20 травня 2016 р.». 2016. С. 52.
22. Котелюх М.Ю. Вивчення системи матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 24‒25 листопада 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків, 2016. С. 46 – 47.
23. Котелюх М.Ю. Вміст матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10‒11 березня 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків, 2016. С.58 – 59.
24. Котелюх М.Ю. Динаміка рівнів матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. ХХ   Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 25 – 27 квітня 2016 р. «МОЗ, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Обласна асоціація молодих медиків Тернопілля». Харків, 2016. С. 34.
25. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Зміни компонентів міжклітинного матриксу та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. С. 168. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
26. Котелюх М.Ю., Омогунва А.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. ХНМУ. Харків, 2016. С. 118 – 119. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
27. Котелюх М.Ю. Особливості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 3: Матеріали XVIІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21 – 23 вересня 2016 р. С. 138 – 139.
28. Котелюх М.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору металопртеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.   Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук, присвячені пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. С. 167.
29. Koteliukh M.Yu., Martovytskyi D.V. The study of dynamics of matrix metalloproteinase-13 and tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2016. P. 348-349. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
30. Котелюх М.Ю., Бассел Ю. Показники міжклітинного матриксу та вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Медицина третього тисячоліття : міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 16 – 17 січня 2017 р. ХНМУ. Харків, 2017. С. 128. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
31. Котелюх М.Ю.Виявлення змін міжклітинного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу залежно від тактики лікування. Тези доповідей 86-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині», Івано-Франківськ, 23 – 24 березня 2017 р. С. 111 – 112.
32. Koteliukh M., Martovytskyi D. Prognosis of acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content. Warsaw international medical congress, Warsaw, Poland, May 11th – 14th 2017. P. 234. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| Анотація…………………………………………………………………….Перелік умовних скорочень………………………………………………..ВСТУП …………………………………………………………………….. | 22022 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)………………………………………………….. * 1. Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів, параметрів коронарографії та кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу…………………………………

1.2.Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу ……………..1.3. Оптимізація стандартизованої терапії гострого інфаркту міокарду з урахуванням супутнього цукрового діабету 2-го типу… | 30303949 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ………………… | 58 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих……………………………………. | 58 |
| 2.2. Методи дослідження…………………………………………………. | 67 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ………………………………….  | 77 |
| РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, КОРОНАРОГРАФІЇ, КОМПОНЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ……………………………………. | 85 |
| РОЗДІЛ 5. КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ’ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, КОРОНАРОГРАФІЇ ТА КОМПОНЕНТАМИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ …………. | 93 |
| РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ МІЖ-КЛІТИННОГО МАТРИКСУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ……………………………………. | 99 |
| РОЗДІЛ 7. СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПО-НЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ …………………………... | 109 |
| 7.1. Модель прогнозу прогресування систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу…………………… | 109 |
| 7.2. Модель прогнозу гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу……………………………………….... | 115 |
| 7.3. Модель прогнозу летальності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу… | 123 |
| РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………………………………….. | 131 |
| ВИСНОВКИ………………………………………………………………... | 149 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………. | 151 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………. | 152 |
| ДОДАТКИ…………………………………………………………………. | 178 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АТс – систолічний артеріальний тиск

АТд – діастолічний артеріальний тиск

ВТСЛШ – відносна товщина задньої стінки ЛШ

ГІМ – гострий інфаркт міокарду

ГМЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність

ЕХОКГ – ехокардіографія

ЗХС – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночку

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КГ – концентрична гіпертрофія

КДО – кінцево - діастолічний об´єм

КДР – кінцево – діастолічний розмір

КСО – кінцево - систолічний об´єм

КСР – кінцево - систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММП – матриксна металопротеїназа

ММП-1 – матриксна металопротеїназа-1

ММП-2 – матриксна металопротеїназа-2

ММП-3 – матриксна металопротеїназа-3

ММП-7 – матриксна металопротеїназа-7

ММП-8 – матриксна металопротеїназа-8

ММП-9 – матриксна металопротеїназа-9

ММП-12 – матриксна металопротеїназа-12

ММП-13 – матриксна металопротеїназа-13

ММП-14 – матриксна металопротеїназа-14

ММП-16 – матриксна металопротеїназа-16

ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночку

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ТЗС – товщина задньої стінки

ТІМП – тканинний інгібітор металопротеїнази

ТІМП-1 – тканинний інгібітор металопротеїнази-2

ТІМП-2 – тканинний інгібітор металопротеїнази-2

ТІМП-3 – тканинний інгібітор металопротеїнази-3

ТІМП-4 – тканинний інгібітор металопротеїнази-4

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ТнC– тенасцин С

УО – ударний об´єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНП-α - фактор некрозу пухлин - α

ХС ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД 2 типу – цукровий діабет 2-го типу

ЧДД – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

α-SMA – α-smoothmuscleactin (α-актин гладких м’язів)

ВСТУП

**Актуальність теми**. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед захворювань системи кровообігу. Вона є однією з головних причин інвалідності та смертності населення в країнах західної Європи та Україні [14].

Згідно з даними ВООЗ, смертність від ІХС кожного року складає 9,4 млн, або 16,5% усіх випадків смертності [84]. Захворюваність на ІХС в Україні становить 1859,99 на 100 тис. населення порівняно з Європейським регіоном (807,76 на 100 тис. населення) [22; 84].

Відомо, перебіг та прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є істотним чинником, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС. Нині 347 млн людей хворіють на цукровий діабет, 90% складає ЦД 2-го типу. Поширеність цукрового діабету в Україні складає 1264500 осіб [22; 83]. Отже, ЦД 2-го типу є глобальною проблемою не лише в Україні, а й у всьому світі.

Ризик смертності підвищується у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) із супутнім ЦД 2-го типу. Ускладнення (серцева недостатність, порушення ритму, кардіогенний шок та ін.) ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу – актуальні питання сучасної кардіології [182]. Незважаючи на численні дослідження, залишається дискусійним питання участі системи матриксних металопротеїназ (ММП), а саме матриксної металопротеїнази - 13 (MMП-13) та інгібітора MMП – тканинної матриксної металопротеїнази - 4 (ТІМП - 4).

На сьогодні розглядається питання щодо активації гуморальних механізмів в гострому періоді інфаркту міокарда, що може призводити до розширення зони некрозу, порушення ритму серця та розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). Відомо, що матриксні металопротеїнази інгібують різні типи колагенів. ММП походять із сімейства цинк - та кальцій-залежних ендопептидаз. Вони беруть участь в ембріональному розвиткові, морфогенезі, репродукції та ремоделюванні тканин, патологічним процесам, зокрема серцево-судинних захворювань [34; 192].

Відомо, що ММП - 13 (колагеназа 3) бере участь у деградації колагенів І, ІІІ, IV, IX, X, XIV та фібронектина. Члени сімейства транскрипційних факторів АР-1 (активуючого протеїну -1) та CBF (зв’язуючого фактора/core-binding factor) посилюють активність промоутера ММП-13 за умов нормального диференціювання остеобластів. ММП-13 секретується у формі проферменту із 452 амінокислотними залишками. N-кінцевий продомен (84 аа) містить характерний для всіх MMП мотив «цистеїновий вимикач», оскільки має SH-групу, котра, зв’язує з атомом Zn2+ у активному центрі, підтримує ММП-13 в неактивному стані. Видалення продомену може бути другими ММП, такими як ММП-2, ММП-14 та плазмином. У результаті активний фермент містить каталітичний домен із цинк-пов’язуючим мотивом, консервативним для метцинків. Короткий шарнірний пептид з’єднує каталітичний домен із С-кінцевим гемопексин-подібним доменом. С-кінцевий домен може бути видалений із ММП-13 черезінкубацію з плазмином, ММП-2, ММП-14 та р-амінофенілртуті ацетатом. Відомо, мРНК тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (TIMП-4) експресується на високому рівні в серці та відіграє важливу роль у ремодулюванні міокарда [103].

Нині, доведено, що матриксні металопротеїнази впливають на розвиток ГІМ та його ускладнення, але їх прогностичне значення розвитку ГІМ до кінця остаточно не вивчені і являє інтерес [128].

Зацікавленість викликає тенасцин С, що інгібує адгезію моноцитів до фібронектину. Він має 2 субодиниці, а саме: фібронектин-поєднуючий та синдекан-поєднуючий домени. Вважається, що антиадгезивні функції здійснюють різні домени білка. В експериментальних дослідженнях доведено, що тенасцин С локалізується в місцях коронарного рестеноза чи шунтування коронарних артерій, інфаркту міокарда, кардіоміопатії і коронарної кальцифікації клапанів [128; 144]. Тенасцин С регулює секрецію матриксних металопротеїназ – ММП-9, ММП-14 та ін. Однак залишається дискутабельним питання діагностичних та прогностичних властивостей циркулюючого тенасцину С у хворих із серцево-судинними захворюваннями, що потребує подальшого наукового дослідження.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профiбротичнi, iмунозапальнi фактори i анемiчний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронiчну серцеву недостатнiсть при iшемiчнiй хворобi серця i цукровому дiабеті в рамках кардiоренального континууму» (№ держреєстрацiї 0114U003389; 2014–2016 рр.). Здобувачем здійснено аналітичний огляд літератури щодо особливостей стану вуглеводного, ліпідного обмінів, міжклітинного матриксу, параметрівкардіогемодинаміки у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження,створенні бази даних для статистичної обробки.

**Мета і завдання дослідження.**

Підвищення ефективності діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на основі з’ясування активації матриксної металопротеїнази – 13 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази – 4, оцінювання прогностичної цінності тенасцину С щодо перебігу гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Відповідно допоставленої мети визначено такі основні завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда та структурно-функціональних змін параметрів міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності та відсутності цукрового діабету 2-го типу.
2. Дослідити активність компонентів міжклітинного матриксу на основі визначення матриксної металопротеїнази – 13 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази – 4, рівнів маркерів гострого інфаркту міокарда (тропонін І), ліпідограми, тенасцину С, коронарографії у хворих з поєднаним перебігом гострого інфаркту міокарда та цукровим діабетом 2-го типу.
3. З’ясувати наявність і характер взаємозв’язків між показниками кардіогемодинаміки, маркерів гострого інфаркту міокарда, матриксних металопротеїназ, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності цукрового діабету 2-го типу.
4. Проаналізувати динаміку маркерів гострого інфаркту міокарда, матриксної металопротеїнази – 13, тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 та тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу на фоні стандартної терапії.
5. Здійснити стратифікацію ризику несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда на основі вивчення прогностичних властивостей матриксної металопротеїнази–13, тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 та тенасцину С.

*Об’єкт дослідження:* гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

*Предмет дослідження:* показники вуглеводного обміну, глікозильованого гемоглобіну, ліпідного обміну, коронарографії; параметри кардіогемодинаміки; рівні показників міжклітинного матриксу.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на основі системного підходу розширено наукові дані стосовно ролі компонентів екстрацелюлярного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда у хворих із цукровим діабетом 2-го типу через переважання активності матриксної металопротеїнази – 13 як маркера деградації колагену. Доведено роль тенасцину С як маркера прогнозування ускладненого розвитком гострої лівошлуночкової недостатності перебігу гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Отримано нові дані щодо оцінювання ступеня ризику кардіоваскулярної смертності з урахуванням динаміки рівня глюкози крові, матриксної металопротеїнази – 13, тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 та віку хворого в умовах проведеного перкутанного втручання зі стентуванням у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Продемонстровано, що застосування перкутанного втручання у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу спричиняло зниження маркера деградації колагену матриксної металопротеїнази – 13 в умовах зростання антагоністичних ефектів тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 і тенасцину С. Визначено, що лікування хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу без залучення перкутанного втручання асоціюється з виснаженням активності тенасцину С. Встановлено нові дані щодо аналізу рівня матриксної металопротеїнази – 13 та тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 як предикторів летальності у хворих з Q-позитивним гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету 2-го типу.

Уточнено визначення ризику прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка завдяки оцінюванню тенасцинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Набуло подальшого розвитку застосування схем терапії як із залученням перкутанного втручання, так і без нього, що супроводжується позитивною динамікою параметрів морфофункціонального стану міокарда, зокрема зменшенням розмірів порожнини лівого шлуночка та зростання контрактильності.

Наукова новизна підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу за вмістом тенасцину С» № 110203, UA, МПК (2016.01) А61В 5/00, А61В 5/02, G01N 33/00 від 26.09.2016, Бюл. №18; «Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу» № 110204, UA, МПК (2016.01) А61В 5/00, А61В 5/02, G01N 33/00 від 26.09.2016, Бюл. №18; 1 інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров’я «Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу за вмістом тенасцину С» №100-2016.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати дозволили впровадити в практику спосіб прогнозування гострої лівошлуночкової недостатності, який сприяє оптимізації прогнозу у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу і відрізняється тим, що оцінює динаміку тенасцину С, зниження якої менше 1,77 нг/мл є значущим предиктором ускладненого перебігу інфаркту міокарда протягом гострого періоду захворювання.

Розроблений спосіб прогнозування серцево-судинної смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу надає змоги прогнозувати летальність протягом гострого періоду інфаркту міокарда із зубцем Q за наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу у разі збільшення матриксної металопротеїнази – 13 ˃ 36,5 пг/мл і тканинного інгібітору металопротеїнази – 4 ˃ 1470 пг/мл.

Використання закладами охорони здоров’я в складі моделі концентрації матриксної металопротеїнази – 13, тканинного інгібітору металопротеїнази – 4, глюкози крові з урахуванням віку хворого та наявності перкутанного втручання з установленням стента сприяє оптимізації прогнозу розвитку кардіоваскулярної смертності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Визначення рівня тенасцину С < 15 нг/мл надасть змоги прогнозувати прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Запропонований алгоритм прогнозування зниження фракції викиду < 40% упродовж двотижневого терміну спостереження за допомогою визначення предикторної цінності тенасцину С, креатиніну сироватки, діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла дозволяє оптимізувати прогноз у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.

Результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу інфарктного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Науково-дослідного інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данілевського НАМН України, КЗОЗ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру та Львівської обласної клінічної лікарні, що підтверджено актами впровадження.

Результати дисертації долучено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів˗інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ.

Видано 1 інформаційний лист на рівні МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором власноруч розроблено дизайн дослідження. Здійснено набір і подальше клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних та інструментальних досліджень. Призначено терапію та здійснено її корекцію. Проаналізовано результати дослідження, підготовлено статистичну базу даних, проведено їх математичну та статистичну обробку результатів. Сформульовано висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які є основою надрукованих статей, оформлено патенти на корисну модель. Результати дослідження впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров’я та навчальний процес вищого медичного навчального закладу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи обговорювалися і доповідалися на XII міжнародній науковій конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2015), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченій дню науки «Внесок молодих учених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи» (Харків, 2015), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття, присвячені пам’яті академіка Л. Т. Малої» (Харків, 2015), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015), міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2016), науково-практичній конференції «Медична наука та клінічна практика – 2016» (Харків, 2016), науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук, присвячені пам’яті академіка Л. Т. Малої» (Харків, 2016), International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists (Харків, 2015; 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 6 одноосібних статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації результатів досліджень (5 статей – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в іноземному журналі), 1 стаття – у співавторстві, 23 тези – у матеріалах конгресів і конференцій,2 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

**РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

* 1. **Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів, параметрів коронарографії та кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Ішемічна хвороба серця посідає перше місце серед хвороб системи кровообігу та є однією з головних причин інвалідності і смертності населення в країнах західної Європи й Україні [107]. ЦД 2-го типу – істотний чинник, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС [188, с. 1374-1387].

За показниками в дослідженні OAZIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) виявлено, що госпітальна летальність хворих на ЦД 2-го типу від кардіоваскулярних ускладнень становила 2,9 % порівняно з хворими без ЦД 2-го типу –2,0% відповідно (р˂0,033) [165]. За даними реєстру SHOCKTrial (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock?), госпітальна смертність у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу була вищою і становила 67% порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу 58% відповідно (p˂0,007) [191].

За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу становить лише 8,6% порівняно 16,1% хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу відповідно (р˂0,01) [208, с. 65].

Ризик смерті в результаті ГІМ у хворих із цукровим діабетом вищий, ніж в осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними регістру GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events), у хворих з раніше встановленим діагнозом цукровий діабет, госпітальна смертність від ГІМ з елевацією ST сегмента, інфаркту міокарда без елевації ST сегмента і нестабільної стенокардії складала відповідно 11,7; 6,3 і 3,9%. Ці показники суттєво вищіза відповіднідані у хворих без ЦД – 6,4; 5,1 і 2,9% [182].

Таким чином, у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2-го типу виявляється збільшення випадків летальності, що може бути зумовлено тяжкістю ГІМ за умов коморбітності.

Як відомо, у здорових людей енергія, необхідна клітинам міокарда, виникає завдяки метаболізму вільних жирних кислот та глюкози. Ішемія міокарда потребує більше енергії, яка отримується з глюкози. Однак у хворих на ЦД такий механізм не діє. Це пов’язано з виснаженням глюкозних транспортерів ГЛЮТ-1 (еритроцитарний тип білка-транспортера глюкози) і ГЛЮТ-4 (білок-транспортер глюкози), що призводить до окислення вільних жирних кислот та виникнення дисліпідемії, а саме: збільшення рівня триглицеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у хворих на ЦД 2-го типу [20; 189].

Одним із факторів розвитку ГІМ у хворих на ЦД 2-го типу є розвиток раннього атеросклеротичного ураження, дестабілізація якого спричиняє оклюзію коронарних артерій. Порушення метаболізму (хронічна гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистеність) у хворих на ЦД 2-го типу призводить до ураження артеріальної стінки. Ендотеліальні клітини ендотелію судин синтезують оксид азоту (NO), що виконує функцію вазодилататора. Він пригнічує синтез тромбоцитів, обмежує запалення завдяки зниженню адгезії та міграції лейкоцитів до ендотелію, зменшує проліферацію гладком’язових клітин. У хворих на ЦД 2-го типу пригнічується ендотелій-залежна (NO-опосередкована) вазодилатація. Відомо кілька механізмів, що знижують вироблення оксиду азоту ендотелієм судин. По-перше, гіперглікемія блокує активацію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і підвищує продукцію активних форм кисню (особливо супероксид-аніону O2-) в гладком’язових клітинах стінок судин і клітинах ендотелію, що знижує вироблення оксиду азоту [21]. Супероксид-аніон безпосередньо інактивує оксид азоту, з'єднуючись з ним і утворюючи токсичний іон пероксінітриту (ONOO-), що розриває eNOS, окислюючи його кофактор тетрагідробіоптеріном. По-друге, інсулінорезистентність спричиняє надмірне вивільнення вільних жирних кислот з жирової тканини, що активують сигнальний фермент протеінкіназу-С, пригнічують активність фосфатидилинозитол-3-кінази, а також стимулюють вироблення реактивних форм кисню, що в сукупності порушує продукцію оксиду азоту або знижує активність уже діючих молекул оксид азоту [21].

Доведено, що оксид азоту [69] бере участь у регуляції перекисного окислення ліпідів, а саме: гальмує розвиток радикальних окислювальних реакцій, зв'язуючись з вхідними до складу гема іонами двовалентного заліза й інгібуючи розкладання перекисів. Гіперпродукція активних форм кисню призводить до руйнування оксиду азоту і сприяє формуванню окислених ліпопротеїдів низької щільності. В разі збільшення активних форм кисню розвивається окислювальний стрес і як наслідок – порушення структури ендотелію.

Крім зниження синтезу NO, при ЦД збільшується синтез вазоконстрикторів, передусім, ендотеліну-1, який активує ендотелін-А-рецептори. Крім судиннозвужуючої дії, ендотелін-1 сприяє підвищення реабсорбції натрію і води в ниркових канальцях, стимулює ренін-альдостерон-ангіотензинову систему (РААС) і призводить до гипертрофії гладком'язових клітин кровоносних судин. Водночас при ЦД збільшується вироблення інших вазоактивних речовин, таких, як простаноїди й ангіотензин II [69].

Нині надзвичайно важливим є вивчення ефектів окислювального стресу на стан міжклітинного матриксу, маркерами якого є матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, тенасцин С. Відомо, що на ранніх етапах формування атеросклеротичної бляшки відбувається зв'язування окислених ліпопротеїнів з позаклітинним матриксом. Під впливом модифікованих ліпопротеїдів виробляються хемокіни і цитокіни, що стимулюють міграцію лейкоцитів в інтиму, секрецію макрофагами та гладком'язовими клітинами матриксних металопротеїназ, що викликає місцеве запалення. Підвищений вміст металопротеїназ спричиняє руйнування колагену інтими і внутрішньої базальної мембрани. Таким чином, атеросклеротична бляшка є нестабільною та може призвести до оклюзії коронарної артерії [69].

Наявність ЦД 2-го типу, атеросклеротичного ураження судин асоціюється із запаленням [103; 156; 175; 194; 198]. У разі порушення вуглеводного обміну виявляється хронічне запалення, що супроводжується експресією молекул адгезії або прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), моноцитарного хемоатрактантного білка-1 і прикріпленням моноцитів до ендотелію колатеральних судин. Активовані моноцити змінюють баланс у системі матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів, результатом чого є деструкція внутрішньої еластичної мембрани судин і міжклітинного матриксу. У разі збереження тиску на стінку судин відбувається збільшення їх діаметру. Гомеостаз компонентів позаклітинного матриксу сприяє завершенню запального процесу та швидкому відновленню тканин.

Рівень гіперглікемії супроводжується формуванням відносної інсулінорезистентності, яка асоційована з активацією ліполізу і підвищеною продукцією вільних жирних кислот [121]. Зниження біологічної дії інсуліну призводить до порушення споживання глюкози міокардом і нестачі субстратів для гліколізу, що в умовах ішемії сприяє пошкодження кардіоміоцитів і знижує компенсаторну здатність «здорового» міокарда при ГІМ. Крім того, відносний дефіцит інсуліну зменшує утилізацію глюкози в міокарді і призводить до зрушення метаболізму в бік переважної утилізації жирних кислот, яка потребує великих витрат кисню для синтезу тієї самої кількості аденозинтрифосфату порівняно з гліколізом, тобто є кисневозатратною. Цей змінений тип утилізації екзогенного енергетичного субстрату може потребувати зростання потреби міокарда в кисні [121; 181]. В умовах подібного метаболізму зниження коронарного кровотоку може виявитися критичним, призвести до загибелі кардіоміоцитів, розвитку фатальних злоякісних порушень ритму і летального результату [4; 24; 31].

З огляду на те, що глюкоза утилізується в клітинах під впливом численних механізмів [80], доведено, що при високій гіперглікемії виникає стійка дисфункція ендотелію і формуються дефекти перфузії в міокарді [119]. Короткочасне (протягом декількох годин) підвищення рівня глюкози до високих концентрацій викликає порушення ендотелій-залежної вазодилатації [121]. Гіперглікемія є незалежним чинником ризику розвитку дисфункції ЛШ, і відповідно, несприятливого прогнозу ГІМ.

Кремнева Л.В. та ін. з'ясували, що підвищення рівня глікемії на 0,6 ммоль/л у період гострого ІМ у хворих без ЦД збільшує тридцятиденну смертність на 12% [62]. На тлі гіперглікемії виникають метаболічні порушення і формуються додаткові фактори ризику для серцево-судинної системи, що призводить до збільшення смертності, частоти ускладнень і негативно позначається на прогнозі цієї категорії пацієнтів [23; 117; 125].

У рандомізованому дослідженні CREATE-ECLA (Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction), проведеному в Латинській Америці за участі 20201 пацієнта, вивчалася ефективність глюкозо-інсуліно-калієвої інфузійної терапії в пацієнтів після ГІМ [118]. За результатами цього дослідження, рівень смертності зменшився. Крім того, було доведено, що 30-денна летальність у хворих з ГІМ з підвищенням ST сегмента значно відрізнялася залежно від змісту глюкози в крові і становила 6,6% у тих, рівень глікемії яких перебував у межах нижнього тертіля, і 14% у тих, котрі мали глікемію в межах верхнього тертіля.

Крюков Н.Н. та ін. вважають, що найнижчий рівень смертності від ІХС спостерігається при концентрації загального ЗХС менше 5,2 ммоль/л. У разі підвищення його концентрації до 5,3-6,5 ммоль/л спостерігається зростання смертності серед хворих на ІХС, яка різко збільшується при досягненні рівня ЗХС понад 7,8 ммоль/л. У Європі високий рівень ЗХС трапляється в 25% дорослого населення [62].

Липовецький Б.М. визначає, що найбільше атерогенною фракцією ліпопротеїнів є ЛПНЩ – основні транспортери холестерину у клітини різних органів і тканин, зокрема ендотелію, де він бере участь у метаболізмі, побудові клітинних мембран. На думку Simionescu M., Antohe F., у процесі транспортування в кров'яному руслі під впливом різних компонентів внутрішнього середовища організму (вплив активних форм кисню, глікозилювання при цукровому діабеті), а також під час проходження через ендотеліальний моношар ЛПНЩ зазнають модифікації з утворенням частинок (мЛПНЩ), яким відводиться особливароль в ініціації патологічного процесу в артеріальній стінці [67].

ЦД 2 типу часто асоціює з гіперліпідемією IV типу і збільшенням синтезу ЛПДНЩ і ЛПНЩ, що поєднується з посиленням процесу їх глікозілірування і модифікації, а також збільшенням рівня дрібних щільних частинок ЛПНЩ, які містять більше холестерину й активніше захоплюються макрофагами, сприяючи перетворенню їх у пінисті клітини [62; 158].

Істотне підвищення атерогенності ліпідного спектра спостерігається при розвитку ГІМ на тлі генералізованого атеросклерозу порівняно з аналогічними спостереженнями без ГІМ і випадками ГІМ на тлі переважно коронарного атеросклерозу, а також в аутопсійнихспостереженнях обох груп порівняно з клінічними спостереженнями. За результатами типування дисліпопротеїнемій виявлено роль IIб типу ДЛП у летальних випадках інфаркту міокарда і спостереженнях ГІМ на тлі генералізованого атеросклерозу [26].

За даними ангіографічного та патологоанатомічного дослідження виявлені дві тенденції, що відображають характер атеросклеротичного ураження коронарного судинного русла - дещо вища частота трапляється гемодинамічно значущих стенозів магістральних артерій в аутопсійних спостереженнях інфаркту міокарда (78% випадків); вища поширеність уражень коронарного русла (без урахування стенозу) в спостереженнях за хронічною ІХС і генералізованим атеросклерозом [26].

Несприятливий прогноз хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу пов'язують з рецидивуючою міокардіальною ішемією, дисфункцієюлівого шлуночка, розвитком важкої серцевої недостатності, з електричною нестабільністю міокарда, повторними інфарктами міокарда та інсультами. Існують багато факторів при ЦД, що спричиняютьтакий несприятливий прогноз. Хворі на ЦД часто мають дифузне або глибоке враження коронарної системи серця, знижений вазодилатаційний резерв, зниження фібринолітичної активності крові, підвищену агрегацію тромбоцитів. Порушення вуглеводного обміну, навіть уперше виявленого під час ГІМ, суттєво впливає на прогноз хворих [19; 139].

За даними дослідження «The Euro Heart Survеy on Diabetes and the Heart», чим вищий ступінь наявних порушень толерантності до глюкози в гострому періоді інфаркту міокарда, тим більше розвиваються серцево-судинні ускладнення. Однак при порівнянні хворих з уперше виявленим і довготривалим ЦД, найгірший серцево-судинний прогноз визначається в осіб з тривалим перебігом захворювання.Особливо варто зазначити, що важливим є ступінь супутньої інсулінової недостатності у хворих на ГІМ, яка, безумовно, більшою мірою виражена в осіб з тривалим існуванням ЦД [104].

Згідно з реєстром РЕКОРД, хворі на ЦД в анамнезі частіше мають ГІМ з елевацією ST сегмента, ознаками серцевої недостатності, набряком легень, кардіогенним шоком. Важливо зазначити, що наявність гіперглікемії у хворих на ГІМ має свої несприятливі наслідки. Відомо, що доведено негативну роль гіперглікемії у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД. На основі дослідження виявлено, що збільшення глюкози в крові більше 6,0 ммоль/л асоціювалося з більшою частотою смертності у хворих на ГІМ. Визначено гіперглікемію у 69,4% хворих на ЦД і 16,4% хворих без ЦД при надходженні до стаціонару, а також отриманийпозитивний кореляційний зв'язок між гіперглікемією та ЦД в анамнезі (r=0,43; p˂0,001) [98].

Рудакова Л. Є., Беляєва Ю. Б. та ін. [81] вивчили особливості фатального ГІМ у хворих на ЦД. Частота ЦД 2-го типу серед осіб з фатальним ГІМ склала 21,3%, а серед осіб з нефатальним ГІМ – 12%. Летальність у загальній групі хворих на ГІМ становила 11,7%:хворі, які не мали ЦД – 10,6%; хворі на ГІМ, котрі страждали ЦД 2-го типу – 19,0%. Отримані вченимидані свідчать про те, що летальність від ГІМ при наявності у хворих на ЦД значно зростала (в 1,8 рази).

Автори [136] аналізували виникнення кардіогенного шоку між хворими на ГІМ в залежності та відсутності ЦД 2-го типу. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігалися дещо вищі показники виникнення кардіогенного шоку порівняно з хворими без ЦД 2-го типу (13,2% проти 5,3%).

Незважаючи на відсутність відмінностей показників ліпідного обміну в хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД, учені Шумаков В.О., Малиновська І.Е. та ін. [96] вважають, щоу хворих на ГІМ на тлі ЦД існує виражене посилення проатерогенної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низькоїщільності, яка водночас зізбільшенням активності системного запаленняє основою погіршення прогнозу післяінфаркту міокарда в пацієнтів з ЦД.

Труфанов К.В., Ракіта Д.Р. та ін. [92] визначили, щопередня локалізація інфаркту міокарда мала вищі значення АТс і АТд до стаціонару, кількість балів індексу WMIS (оцінка функції лівого шлуночка через визначення індексу руху стінки) асоціюються з вираженою дилатацією ЛШ в госпітальному періоді, але не зумовлює відносний приріст обсягів ЛШ, тобто ступінь ремоделювання ЛШ.

На думку вчених [85; 86], особливостями ремоделювання серця у хворих на ГІМ та супутній ЦД 2-го типу є дилатація ЛШ, лівого передсердя та правого шлуночка, збільшення індексу сферичності, систолічна дисфункція ЛШ та лівого передсердя, міокардіальний стрес та жорсткість міокарда. Ремоделювання серця у хворих на ЦД 2-го типу та перенесений інфаркт міокарда пов’язані з показниками вуглеводного обміну та параметрами кардіогемодинаміки. Під час дослідження виявлені прямі кореляційні зв’язки між кінцево-діастолічним індексом ЛШ та рівнем глюкози, індексом жорсткості міокарда та рівнем інсуліну, а також зворотний кореляційний зв'язок між фракцією викиду (ФВ) і глікозильованим гемоглобіном.

Глобальне порушення скоротливості ЛШ: за даними ЕХОКГ, проведеної протягом перших 48 годин від виконання перкутанного втручання, ФВ ЛШ в групі з ЦД була вищою порівняно з групою хворих без ЦД [1; 3].

Згідно із концепцією Л.С. Барбараша, А.А. Азарова та ін. [1; 3], трьохсудинне враження коронарних артерій у 2 рази частіше спостерігалося у пацієнтів з наявністю ЦД 2-го типу (43,7%) порівняно з хворими без ЦД 2-го типу 21,1%. Частота нестабільної стенокардії у віддаленому періоді в групі хворих на ЦД 2-го типу була вищою (в 3,6 рази), ніж у групі хворихбез діабету (5,2% і 18,2%). Під час поділу групи хворих на ЦД 2-го типу на підгрупи з повною і неповною реваскулярізацією виявлено, що в підгрупі з неповною реваскуляризацією зафіксовано максимальний показник кардіальних ускладнень – 43,7%, а саме: переважав тренд частоти виникнення стенокардії важких (III-IV) функціональних класів (ФК). Тільки в цій підгрупі зафіксовані летальні випадки і стенокардія IV ФК, що зумовлюють основні відмінності групихворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Крім того вцій підгрупі пацієнтів виявлені найнижчі показники перфузії міокарда після відновлення кровопостачання.

На думку О.О. Азарова, частота розвитку серцево-судинних ускладнень протягом року після перенесеного ГІМ у 2-го рази вища в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, у 3,5 рази більше повторних госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії, у 1,6 рази частіше трапляється клініка стабільної стенокардії високих ФК і спостерігаються летальні випадки порівняно з пацієнтами без супутнього ЦД 2-го типу [1].

Таким чином, на сучасному етапі залишаються до кінця невирішеними питання щодо патогенетичних змін при ЦД 2-го типу, які асоціюються з порушенням ліпідограми в сторони проатерогенних фракцій на тлі змін вуглеводного обміну, що супроводжується проявами інсулінорезистентності, наявність якої визначається із виразним атеросклеротичним ураженням судин у формі стенозу, субоклюзії чи оклюзії коронарних артерій. Виразність та тривалість гіперглікемії мають негативні ефекти щодо параметрів морфо- функціонального стану міокарда ЛШ у хворих з коморбітним перебігом ГІМ та ЦД 2-го типу.

**1.2. Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Відомо, що під час гіперглікемії порушується структура міжклітинного матриксу і базальної мембрани [88]. Причиною є розвиток інсулінорезистентності, яка зумовлює активацію компонентів позаклітинного матриксу: ММП, ТІМП і призводить до ремоделювання базальної мембрани і міжклітинної речовини при ЦД.

Тенасцин С – позаматриксний білок, який відіграє певну роль у розвитку серцево-судинних захворювань, а саме: регулюванні поведінки клітин та матриксної організації в ремодулюванні тканин, диференціюванні кардіоміоцитів, ангіогенезі. Tенасцин С виникає в крові під час патологічних станів, таких як міокардит, ГІМ, кардіальний фіброз, атеросклероз, аневризма серця [143; 145; 146; 176; 185].

Рівень тенасцину С виражений при запаленні і грануляції в експериментальній моделі ГІМ. Інформативність цього показника підвищується внаслідок локалізації між нормальною тканиною та зоною некрозу. На думку вчених [143; 146], Tенасцин С може послабити сильну адгезію кардіоміоцитів, реорганізувати їх форму і розміщення. Пружні властивості тенасцин С молекули свідчать про те, що він може діяти як молекулярний амортизатор для захисту клітин від руйнівних механічних напружень. Крім того, у роботі, що недавно виконана, автори зазначили значну роль тенасцин С у регенерації кардіоміоцитів [143]. Фібробластичні клітини, що виділені з різних зон, стали протофібробластами, які рухаються від непошкодженої зони в зону некрозу і диференціюються в альфа-актин гладких м’язах (α-smoothmuscleactin, α-SMA) – позитивні міофібробласти. Міофібробласти сприяють загоєнню рани завдяки синтезу колагену. Під час загоєння тканини міокарда, основним джерелом тенасцин C є інтерстиціальні фібробласти, що перебувають у безпосередній близькості від пошкоджених кардіоміоцитів, але самі кардіоміоцити не синтезують тенасцин С. Спочатку α-SMA-негативні інтерстиціальні клітини здійснюють експресію тенасцин C, а потім α-SMA-позитивні міофібробласти виникають в ділянці експресії тенасцин C. В експерименті тенасцин C спрощує міграцію і експресію α-SMA серцевих фібробластів. Крім того, виникнення міофібробластів у пошкоджених частинах затримується в ділянках експресії тенасцин C. Таким чином, передбачається, що тенасцин C, синтезовані інтерстиціальними клітинами на ранній фазі, викликають диференціацію міофібробластів і міграцію в пошкоджені ділянки міокарда [143, c. 2515]. Експериментально доведено, що тенасцин С послаблює негативний вплив ремоделювання ЛШ і може поліпшити серцеву функцію після інфаркту міокарда [134; 141; 144; 169; 187].

Останні дослідження довели: з одного боку, тенасцин C послаблює адгезію клітин, активує матриксні металопротеїнази та посилює запальні реакції. З іншого – збільшення міофібробластів і фіброзу мають перешкоджати виникненню шлуночкової дилатації. Останнє дослідження засвідчило, що видалення тенасцин C значно знижує шлуночкове ремоделювання і поліпшує серцеву функцію після перенесеного ГІМ. Тому вважається, що тенасцин Cможе бути показником для ремоделювання лівого шлуночка та предиктором кардіальних випадків розвитку серцевої недостатності [196, c. 2515-1517].

Згідно з дослідженням [186], рівень тенасцин C збільшується у хворих на ГІМ порівняно з постінфарктним кардіосклерозом та контрольною групую. Слід зазначити, що рівень тенасцину C підвищується у хворих із ремоделюванням ЛШ порівняно з контрольною групою.

На основі проведеного імуногістохімічного аналізу міокарда хворих учені [163; 167] з’ясували, що рівень тенасцину C підвищується на 4-6 день після інфаркту міокарда біля зони пошкодження тканини міокарда. Після 2-4 тижнів перенесеного інфаркту міокарда на периферії зони пошкодження тенасцин С не виявлено. Важливо зазначити, що, на відміну від фібронектину, тенасцин С виникає на периферії зони некрозу, а при інфаркті міокарду одночасно експресуються з фібронектином [70; 75]. Відомо, що антиадгезійні властивості тенасцину С протидіють адгезивним функціям фібронектину. Отже, обидві молекули функціонують як «співучасники»під час ремоделювання тканини міокарда [167, c. 3177].

Останні експериментальні дослідження засвідчили, що після ГІМ підвищуються рівні матриксної металопротеїнази-7 (ММП-7) і ММП-9. Скринінг тканини ЛШ довів, що тенасцин C підвищується після перенесеного інфаркту міокарда. Наведені дані доводять, що тенасцин С є природним субстратом для ММП-7 і ММП-9, видалення яких поліпшує ремоделювання ЛШ після інфаркту міокарда. Рівень тенасцину С у сироватці крові та визначення плазмової ММП-9 вищий у хворих з ремоделювання ЛШ. Обидва показники зменшуються в пацієнтів зі зворотним розвитком фіброзу ЛШ, а також ММП-9 розщеплює тенасцин C [167, С. 3178].

На основідослідження вмісту тенасцину С у хворих із серцевою недостатністю визначено кореляцію між рівнями сироватки тенасцинуC і фракції викиду ЛШ [203; 204]. Протягом 12 місяців спостереження за хворими виявлено повторну госпіталізаціюу зв’язку з погіршенням серцевої недостатності і смертності. Рівень тенасцину С був вищим у хворих із серцевою недостатністю, ніж у здорових добровольців, а також вміст тенасцину C у хворих NYHA класу IV був вищим порівняно з пацієнтами з NYHA клас II. Рівень тенасцину С негативно корелював з ФВ ЛШ.

Автори [196] визначили, що в разі відсутності тенасцину С значно зменшується ризик дилатаційного ремоделювання серця і розвитку діастолічної дисфункції в постінфарктний період, що пов'язують з менше вираженим фіброзуванням передінфарктного міокарда.

Вчені [195] дослідили, що тенасцин С пов'язаний з процесом ремоделювання серця після розвитку ГІМ. Вміст тенасцину С поступово зменшується на 14 добу й асоціюється зі зниженням розміру ЛШ в кінці діастоли та систоли.

Атерогенез характеризується наявністю маркерів фібринолітичного/ прокоагулянтного балансу. Діабет може бути пов'язаний з підвищеною нестабільністю та розривом атеросклеротичної бляшки. У хворих на цукровий діабет виявлено підвищений рівень у плазмі D-димера і ММП-8. Ці дані доводять, що наявні циркулюючі маркери можуть бути клінічнокорисними для відбору пацієнтів з ЦД в разі виникнення високого ризику атеротромбозу [13].

Аналіз літературних джерел засвідчив [77; 123; 124; 129; 138; 142], що показники позаклітинного матриксу передають позаклітинні механічні сигнали кардіоміоцитам. Кардіальні фібробласти є основним джерелом регулятивних білків – матриксних металопротеїназ, що можуть знизити білки позаклітинного матриксу та їх інгібітори – тканинні інгібітори металопротеїназ. Баланс між функціями ММП і ТІМП має вирішальне значення в підтримці гомеостазу позаклітинного матриксу. ММП – це є цинк-залежні ферменти, які синтезуються як неактивні (про-ММП) і можуть бути активовані видаленням амінокислоти-кінцевого домену пропептиду й експозиції каталітичного домену. Нині ремоделюванню міокарда сприяють: матриксна металопротеїназа-1 (ММП-1), матриксна металопротеїназа-2 (MMП-2), матриксна металопротеїназа-3 (MMП-3), ММП-8, MMП-9, матриксна металопротеїназа-12 (ММП-12), ММП-13. Наприклад, ММП-13, яка належить до колагену типів I, II і III, може зменшувати білки позаклітинного матриксу: фібронектин, ламінін та фібрилярний колаген типу I. Тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (TIMП-2), тканинний інгібітор металопротеїнази-3 (TIMП-3) і TIMП-4)синтезуються, а тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (TIMП-1) експресується на низьких рівнях у здоровому серці, але його рівень збільшується під час хвороби серця.

Експресія ММП моноцитами/макрофагами може призвести до розриву атеросклеротичної бляшки та розвитку інфаркту міокарда. Диференційовані макрофаги через простагландин-залежний шлях активують ММП. Крім того, останні дані свідчать про те, що різні фенотипи макрофагів можуть впливати на ММП та їх інгібітори [153; 173; 174].

На основі аналізу експериментального дослідження [200] з’ясовано, що рівень ММП-9 підвищується протягом 24 годин після інфаркту міокарда, але, починаючи з 4 доби, зменшується порівняно з рівнем ММП-2, активність якої швидко збільшується на 4 день, досягаючи максимуму на 7 день післяінфаркту міокарда. Рівень ММП-3 сягає максимуму через 4 дні після інфаркту міокарда і залишається активним протягом 14 днів. Рівень ММП-1 помірно підвищений на 3-й день і знижується до нормального на 7 добу після інфаркту міокарда. Активність ММП-9 і ММП-2 залежить від часуінфаркту міокардата його ускладнень, а саме: розриву міокарда.

Рівень TIMП-1 та ТІМП-2 значно збільшується протягом 3 днів після інфаркту міокарда, однак ТІМП-2 змінюється саме на 2, 5 і 16 тижні після інфаркту міокарда. Існують деякі розбіжності щодо активності структури ММП і ТІМП між різними добовими термінами після інфаркту міокарда [200].

Слід зазначити, що після досягнення піку протягом перших 7 днів після інфаркту міокарда активність ММП-9 і ММП-2 знижується, але залишається значно підвищеною між 7 та 14 днями порівняно з початковим рівнем. Поширення та інфільтрація міофібробластів можуть призвести до підвищення рівня ММП-2 на 14 день у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Активність ММП-3 і ММП-13 залишається підвищеною в цьому проміжку часу після інфаркту міокарда , але механізми цих протеїназ донині не вивчено. Рівень ММП-8 підвищується на 14 день після IМ та залишається підвищеним на 5, 8 і 16 тижнях після інфаркту міокарда. ММП і ТІМП відіграють важливу роль у процесі ремоделювання лівого шлуночка, а під час перевірки через 8 тижнів після інфаркту міокардазнижуються [200].

Das Sudip and Maiti Arunkumar [116] дослідили вміст потенційних маркерів раннього розвитку ЦД 2-го типу. Вчені визначили, що рівні ММП-9 і ММП-2 були значно вищими в пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою. Аналіз дослідження дозволив припустити, що ММП-9 і ММП-2 можуть бути корисними маркериризику виникнення серцево-судиннихзахворювань.

Lewandowski Krzysztof C., Banach Ewa et al. [157] виявили, що ММП-9 корелює з HbA1c у хворих з ЦД 2-го типу. Вміст ММП-2 і ММП-9,навпаки, має тенденцію до зниження у хворих на ЦД 2-го типу. В дослідженні відзначено, що рівень ММП-9 зменшується більше, аніж уміст ММП-2.

Лупач Н.М., Хлудеєва О.А. визначили, що рівень ММП-9 / ТІМП-1 у всіх групах пацієнтів стосовно контролю збільшувався пропропорційно тяжкості ІХС. У хворих на ГІМ концентрація комплексу ММП-9/ТІМП-1 збільшувалася в 3,7 рази і статистично значимо відрізнялася від хворих з гіперхолестерінемією без проявів ІХС. Найбільший рівень ММП-9/ТІМП-1 зареєстрований у хворих на ГІМ. Ці зміни свідчили про прогресування атеросклеротичного процесу, що супроводжувалося розвитком запальної реакції та ризиком тромбоутворення. При гіперхолестеринемії без клінічних проявів і у хворих на ІХС виявлені середні і сильні прямі кореляційні зв'язки рівнів ММП-9/ТІМП-1 і загальної оксидантної активності, що свідчить про значущість окисного стресу в активації матриксних металопротеїназ [69].

ChanD. еt al. [113] зазначають, що підвищені рівні ММП-9 і ММП-2 виявлено у хворих з уперше встановленим інфарктом міокарда, а у хворих з повторним інфарктом міокардаозначені дані показники не вивчалися. Важливо зазначити, що рівні MMП-9, MMП-2 призводять до розвитку дилатації ЛШ і серцевої недостатності, а рівень MMП-2 асоціюється з незадовільним прогнозом інфаркта міокарда.

Відомо, що колаген є головним структурним компонентом атеросклеротичних бляшок, а зникнення інтерстиціального колагену дестабілізує атеросклеротичні бляшки. Доведено, що ММП-1, ММП-7, ММП-12 та ММП-13, наявні в разірозриву атеросклеротичної бляшки, спричиняють тромбоз та розвиток інфаркту. TIMП-1, TIMП-2, ТІМП-4 пригнічує ММП і, таким чином, має здатність регулювати пошкодження судин [120].

У процесі дослідження FINRISK 97, що проводилось упродовж 10-річного періоду (з 1997 по 2007 рр.), виявлено 1413 осіб із серцево-судинними захворюваннями, а саме: гострим інфарктом міокарда, інсультом та серцево-судинною смертністю. При цьому рівні ММП-7, ММП-8, ММП-13 були підвищеними в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, TIMП-1 підвищувався при гострому коронарному синдромі та ГІМ. Результати проспективного дослідження серед населення засвідчили, що концентрація MMП-8 у сироватці крові залишається високою і пов'язана з кардіоваскулярним ризиком летальності. Висока концентрація MMП-13 знаходилась в макрофагах атеросклеротичних бляшок. Незважаючи на це, автори [177; 198] не виявили будь-якої залежності між рівнем ММП-13 та зниженням кардіоваскулярних подій.

На думку вчених [166], TIMП регулюють різні процеси, зокрема ММП. Важливо зазначити, що TIMП-1, TIMП-4 контролюють проліферацію клітин та апоптоз за допомогою механізму, незалежного від процесів гальмування ММП. Донині недостатньо вивчений TIMП-4, який виявлено у хворих на захворювання серця, нирок, підшлункової залози, товстої кишки, сім'яників, головного мозку і жирової тканини.

Атеросклероз [108] має тенденцію до прогресування в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Автори визначили показники ММП-9, ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням сонної артерії за наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Підвищена експресія ММП спостерігається порівняно з недостатньо вираженими показниками ТІМП, особливо рівня ТІМП-3 у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Згідно з результатами [172] експериментальної моделі з визначенням віку, статі, раси, індексу маси тіла, артеріальної гіпертензії, ЦД, ЗХС, ЛПВЩ, тригліцеридів, фібриногену, фактора Віллебранда, рівні ММП-1, ТІМП-1, показники ММП-1 та ТІМП-1 були вищими у хворих із серцево-судинними захворюваннями порівняно з пацієнтами, котрі не страждали на серцево-судинні захворювання. Визначення показників ТІМП-1 та MMП-1 у плазмі можуть бути предикторами кардіоваскулярного ризику в людей середнього віку.

Наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГІМ асоціюється з вищими концентраціями ММП-1 і ММП-9. Існує кореляційний зв'язок між ступенем компенсації ЦД, оцінкиглікемії у разі надходження до стаціонару, рівнем глікозильованого гемоглобіну, з одного боку, і концентрацією ММП-1 і ММП-3 у сироватці крові, з іншого. Пацієнти з інфарктом міокарда і багатосудинним гемодинамічнозначним ураженням коронарних артерій (стенози>50%) у гострому періоді захворювання характеризуються підвищеними концентраціями ММП-9 у сироватці крові. У хворих з ураженням трьох коронарних судин вміст ММП-9 на першу добу інфаркту міокарда – у 3 рази вищий, а при враженні двох коронарних судин - у 2 рази вищий порівняно з пацієнтами з односудиннимураженням [76; 155].

Дослідження Eric M. Wilson, Sina L. Moainie et al. [202] виявило підвищений рівень ММП-13 після інфаркту міокарда, який може мати значення щодо патологічного ремоделювання. Виявлена локальна індукція ММП-13 відбуваласяпаралельно зі зниженням рівнівтканинних інгібіторів металопротеїназ. Визначено, що збільшення рівнів ММП-13 і зниження рівня ТІМП-4 відповідали ступенем ремоделювання ЛШ.

Вивчення зв’язку між ММП, ТІМП, тенасцину С та геометрії ЛШ [127; 128; 129; 159] свідчить, що рівень тенасцину C вищий у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) порівняно зі здоровими, і вищим в ексцентричній ГЛШ порівняно з концентричною ГЛШ. ММП-9 виявлений вищий у пацієнтів з ГЛШ порівняно з контрольною групою та знижувався з ексцентричною ГЛШ порівняно з концентричною ГЛШ. Пацієнти з ГЛШ мали вищі рівні TIMП-1, TIMП-2, TIMП-4, ніж здорові особи, не виявлено жодних відмінностей між групами ГЛШ. Отже, ремоделювання міокарда ЛШ пов'язане зі змінами рівнів MMП-9, TIMП-1, -2,-4 і тенасцин С. Крім того, рівень тенасцину С має різні величини ексцентричної та концентричної ГЛШ і може використовуватися як діагностичний показник.

Дослідження [106] свідчить, що ММП і TIMП беруть участь у ремоделюванні ЛШ. Рівні ММП-2, ММП-7, ТІМП-1 збільшувалися залежно від віку, а рівень ММП-9 знижувався. Виявлені значущі кореляції між зниженням обсягу й маси ЛШ та збільшенням ММП-7, TIMП-1 і ТІМП-4. Вікові зміни в ММП і ТІМП профілях пов'язані з концентричним ремоделюванням міокарда ЛШ і зниженням його діастолічної функції.

Експериментальне дослідження [170] взаємозв’язку геометрії ЛШ та матриксних металопротеїназ і їх інгібіторів після інфаркту міокарда свідчить, що рівні ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 визначали через 1 годину, 7 днів та 28 днів після інфаркту міокарда. Встановлено, що концентрація ММП-2, ММП-9, ТІМП-1 збільшилася на 7 добу після інфаркту міокарда. Слід відзначити, що геометричні показники лівого шлуночка були в нормі під час дослідження рівнів ММП-2, ММП-9 та ТІМП-1. Рівень ТІМП-1 був значно нижчим порівняно з рівнями ММП-2, ММП-9. Максимальний пік рівня ММП-9 після ІМ відзначено на 7 і 14 добу. На думку авторів, визначення матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів після інфаркту міокарду може мати терапевтичну значимість, а саме: запобігти шкідливій реконструкції міокарда лівого шлуночка після інфаркту міокарду.

Матриксні металопротеїнази можуть спричиняти несприятливий процес ремоделювання серця після ГІМ. Аналіз дослідження [124; 164; 180; 184; 194] довів, що на ранньому періоді інфаркту міокарда спостерігається пік вмісту ММП-9, а також ММП-9 корелює з фракцією викиду ЛШ і КДО ЛШ. Проте вміст ММП-9 слугував корисним прогностичним інструментом у пацієнтах на ГІМ, де протягом 2-річного спостереження рівень ММП-9 був єдиним предиктором застійної серцевої недостатності. Вміст ТІМП-1 асоціювався з розширенням ЛШ і підвищенням КДО ЛШ. Зниження ТІМП-2 пов’язане було з дилатацією ЛШ і зниженням ФВ, але не впливало на швидкість розриву ЛШ.

На основі експериментального дослідження виявлено, що концентрація ММП-1, ММП-8, ММП-9, ММП-13 найвища в зонах некрозу міокарда, а пік концентрації спостерігався на 8 добу після інфаркту міокарда. ММП значно нижчі в перехідній зоні міокарда лівого шлуночка. Отже, визначення ММП може бути прогностичним критерієм процесу ремоделювання міокарда лівого шлуночка після інфаркту міокарда [168; 170; 171; 179].

Таким чином, ремоделювання міокарда пов’язане не лише із геометричними змінами шлуночка, ай з клітинними і молекулярними реконструкціями. Аналіз літературних джерел засвідчив значну роль компонентів позаклітинного матриксу, а саме: тенасцину С і матриксних металопротеїназ. Компоненти позаклітинного матриксу беруть участь у ремоделюванні серця, можуть бути діагностичними та прогностичними маркерами кардіоваскулярних подій. Дискутабельним залишається питання впливу інсулінорезистентності щодо перебігу ГІМ та зв’язку із системою позаклітинного матриксу, зокрема: визначення предикторних властивостей на розвиток ГІМ у хворих на ЦД 2-го типу, що є перспективами подальшого дослідження.

**1.3. Оптимізація стандартизованої терапії гострого інфаркту міокарду з урахуванням супутнього цукрового діабету 2-го типу**

Згідно з результатами дослідження Antithrombotic Trialists’ Collaboration виявлено, що у хворих на ЦД 2-го типу частота судинних подій значно вища порівняно з хворими без ЦД 2-го типу. Застосування антитромбоцитарної терапії (аспірин) передбачало зниження ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2-го типу [78; 122; 197].

Дослідження Clopidogrel optimal loading dose usage to reduce recurrent events-organization to Assess strategies in ischemic syndromes (CURRENT/OASIS-7) довело, що у хворих на ГІМ застосування клопідогрелю є необхідним для лікування. В дослідженні The Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) розглянуто перевагу клопідогреля над аспірином та виявлено тенденцію до запобігання випадкам виникнення ГІМ. Важливо зазначити, що зниження частоти виникнення кінцевої точки ГІМ спостерігалося у хворих на ЦД 2-го типу [78; 79]. Нині Американська діабетична асоціація рекомендує використання клопідогрелю у хворих на ЦД 2-го типу з високим ризиком або альтернативну терапію у пацієнтів з непереносимістю аспірину. В дослідженні CURRENT / OASIS-7 виявлено, що використання клопідогрелю сприяє зниженню ризику виникнення тромбозу стента [78; 114].

Застосування прасугрела у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі стандартною терапією клопідогрелем у дослідженні The Trial to Assess Improvement in Therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel–thrombolysis in myocardial infarction 38 (TRITON-TIMI 38), the Optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus-3 (OPTIMUS-3) виявило зниження розвитку тромбозу стента, виникнення нефатальних випадків інфаркту та інсульту [78].

Аналіз літературних джерел [78; 125] засвідчив, що застосування тікагрелору зменшувало виникнення кінцевої точки (ГІМ чи інсульта) у хворих на ЦД 2-го типу. Однак відомо, що ЦД є фактором ризику виникнення кровотеч, а використання тікагрелору підвищує цей ризик удвічі.

На основі аналізу дослідження Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) виявлено, що інтенсивне зниження концентрації глюкози впливає на ризик розвитку ІХС у хворих на ЦД 2-го типу [78; 133].

Нині основою терапією хворих із ЦД є препарати глікемічного контролю, а також препарати, які знижують резистентність до інсуліну. В майбутньому, ймовірно, будуть затребувані лікарські засоби, що впливають на процеси вуглеводного обміну, зшивання колагену, на ліпотоксичність. Відомо, що бета-адреноблокатори і тіазолідіндіони зміщують метаболізм у міокарді від вільних жирних кислот до глюкози. Більше того, в дослідженнях під час використання тіазолідіндіона спостерігалося зниження концентрації в міокарді вільних жирних кислот і їх токсичних метаболітів, а також поліпшення шлуночкової функції. Первісна терапія також повинна передбачати застосування в себе інгібіторів АПФ, які зменшують гіпертрофію ЛШ і фіброз міокарда, запобігають ремоделюванню міокарда, поліпшують ендотеліальну функцію і знижують інсулінорезистентність. У зв'язку з новими діагностичнимикритеріями, за якими наявність ЦД розцінюється якперший ступінь серцевої недостатності, призначення бета-блокаторів навіть на такій раннійстадії доцільне для запобігання ремоделюванню міокарда. Використання таких бета-адреноблокаторів третього покоління, як карведілол має незаперечну перевагу під час терапії хворих на ЦД, оскільки завдяки блокаді α1-рецепторів, крім вираженої судинозвужувальної дії, вони підвищують чутливість тканин до інсуліну. Логічним було використання спіронолактону або еплеренону у зв'язку з їх антифібротичним ефектом, але їх користь при терапії ЦД не доведена [20; 21]

Учені [2; 78] вважають, що слід прагнути досягнення концентрації цільових значень глікозильованого гемоглобіна менше 6,4 ммоль/л (8%) у пацієнтів старше 65 років з супутніми захворюваннями.

За даними Березіна О.Є., Самура Т.О. [6; 7; 8; 9; 201], застосування аторвастатину у високих і низьких дозах запобігає збільшенню вмісту маркерів міжклітинного матриксу (ММП-3, ММП-9) у перші 3 місяці терапії в пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Важливо зазначити, що аторвастатин призводить до редукції вмісту ММП-3, тоді як його вплив на зниження вмісту ММП-9 мав стійку тенденцію.

На основі аналізу дослідження «The Euro heart survеy on diabetes and the heart» доведено залежність прогнозу ГІМ у хворих на ЦД від корекції у них показників вуглеводного обміну. Передусім за допомогою швидкої ліквідації інсулінової недостатності через перехід у гострому періоді інфаркту міокарда з пероральної цукорзнижуючої терапії на інсулінотерапію, незалежно від наявності реальних можливостей досягти компенсації вуглеводного обміну без застосування інтенсивного введення інсуліну [104].

Згідно з реєстром РЕКОРД, частота використання лікарських засобів була однаковою у хворих з наявністю та відсутністю ЦД. Застосування реперфузійної терапії у хворих на ЦД не відрізнялося від хворих на ГІМ без ЦД. Однак за допомогою аналізу дослідження виявлено, що хворі на ЦД належали до групи високого ризику, тому що при однаковому лікуванні у цих хворих частіше траплялися негативні наслідки. В результаті отриманих даних у хворих на ЦД ефективнішими буливикористання клопідогрелю та застосування первинного перкутанного втручання. Ці втручання достовірно зменшували частоту летальності у хворих на ЦД [98].

Дослідження Freedom Study, The synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX) у хворих ГІМ на ЦД 2-го типу довело, що застосування процедури стентування призводило до зниження розвитку повторного інфаркту міокарда [91].

Бернс С.О., Шмідт Є.О. та ін. [10] вважають, що для хворих на ГІМ з елевацією ST високого ступеня ризику за шкалою CADILLAC (The Controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications) вибір інвазивної стратегії з імплантацією стента із симптомозалежною артерією виправданий, крім випадків наявності ураження в гирлі і проксимальному сегменті передньої низхідної артерії, водночас для пацієнтів низького і проміжного ризиків можлива реваскуляризація міокарда через стентування симптомозалежної артерії без обмежень. Порушення ритму і провідності в першу добу від розвитку симптомів ГІМ посилює несприятливий прогноз пацієнтів низького та високого ступенів ризику за шкалою CADILLAC і може бути додатковим фактором для стратифікації ризику розвиткунесприятливих наслідків.

Автори Беленькова Ю.О., Тавлуєва Є.В. [5] дослідили, що хворі на ГІМ без ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ЦД 2-го типу частіше застосовують стентування. Дослідження засвідчило, що відбувається зменшення ризику виникнення несприятливих подій у 2 рази у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з хворими без ЦД 2-го типу – в 1,5 рази. Таким чином, проведення стентування у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу має велику клініко-прогностичну користь по зменшенню частоти виникнення розвитку ускладнень упродовж одного року спостереження.

Барбараш Л.С., Азаров О.О. та ін. [3] вважають, що наявність ЦД 2-го типу у пацієнтів з ГІМ асоціюється зіскладним багатосудинним ураженням коронарних артерій, а саме: вираженим ураженням дистального мікросудинного русла і/або низької перфузії міокарда після втручання і несприятливим прогнозом. За даними Myocardial bluch (МВ) (градації міокардіального «фарбування»), більш низька перфузія міокарда після втручання і / або більш виражене ураження дистального мікросудинного русла - II - grade МВ у 2 рази частіше виявлялися у хворих з діабетом (40,6%), незважаючи на те, що відновлення просвіту симптомозалежної артерії і гемодинамічно значущого стенозу магістральної артерії досягалося в 100% випадків. Неповна первинна реваскуляризація коронарних артерійпід час гострого періодуінфаркту міокарда у хворих на ЦД 2-го типу – основна причинависокого відсотка несприятливих коронарних і клінічних результатів, що реєструються в групі хворих із ЦД 2-го типу та після перенесеного ГІМ.

Кухарчик Г.О. та ін. [63; 64; 65; 66] у групі пацієнтів з ГІМ, яким здійснено ранню реваскуляризацію міокарда, дозволило виявити нижчі значення індексу діастолічної маси міокарда таіндексу маси враженого міокарда, які визначаються при томографії серця через 3 місяці після інфаркту міокарда.

Проведене дослідження [154; 193; 199] про імплантацію стента, в якому підвищені ММП-2 і ММП-9. Після імплантації стента рівень ММП-2 та ММП-9 поступово знижувався на 12, 24 і 48 годині. Концентрація TIMП-1 повільно збільшувалася і становила максимальний вищий рівень на 48 годині після процедури порівняно з його концентрацією до та відразу після стентування. У 14 пацієнтів (15% досліджуваної групи) TIMП-1 після процедури був нижчим, ніж через 3 години. Пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<50%) мали вищу активність MMП-9 до стентування та через 3 години після імплантації стенту порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВЛШ. Така тенденція спостерігалася із рівнем ТІМП-2. Таким чином, рівень ММП-2 і ММП-9 підвищується при STEMI гострої фази і знижується через 12 годин після успішної імплантації стента, водночас концентрація TIMП-1 збільшується через 48 годин після процедури. Зниження ФВ ЛШ під час виписки зі стаціонару спостерігався у пацієнтів з вищим рівнем MMП-9 та ТІМП-2.

Kelly-Cobbs Aisha I. et al. [148] зазначають, що після лікування рівень ММП-9 знизився у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами, котрі не страждають на ЦД.

За літературними даними відомо, що рівні ММП-2, ММП-9 залишаються підвищеними після ангіопластики рестенозу, позитивна регуляція матриксної металопротеїнази-14 (ММП-14) і матриксної металопротеїнази-16 (ММП-16) спричиняє активацію ММП-2 і ММП-9, TIMП-1 залишається незмінним або підвищеним в атеросклеротичних бляшках, а ММП-1, ММП-3 підвищуються при атеросклерозі. ММП може модулювати апоптоз через розщеплення ФНП-α, Fas-ліганд та їх рецепторів. Наприклад, ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-8, ММП-13 розщеплюють про-ФНП-α. Показник ТІМП-4 стимулює апоптоз, але механізм понині залишається невідомим [173; 174; 205; 206; 207].

Дослідники [7] виявили вплив прямого антикоагулянта у хворих на ЦД 2-го типу за допомогою визначення ММП-9. Після лікування рівень ММП-9 знизився у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами без наявності ЦД 2-го типу. Проте для отримання достовірних даних необхідна більша вибірка пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Генетичними детермінантами проекту рестенозу (GENDER) є багатоцентрове проспективне дослідження, в якомубрали участь 3104 пацієнтів після успішного стентування коронарних артерій. Поліморфізм ММП-2 і MMП-3 були обрані з бази даних SNPper. Результати генетичного дослідження довели, що гаплотипи ММП-2 і ММП-3 не спричиняють серйозних наслідків і не слід очікувати від цих генів ризику ішемічного рестенозу після успішної імплантації стента [137].

Ahmet Celik, Nihat Kalay et al. [111; 112] вивчили залежність вмісту тенасцину С від проведення стентування у хворих на ГІМ. Автори визначили, що після імплантації стента відбувається зниженнявмісту тенасцину C. Проте темпи зниження рівнів тенасцину С були нижчимив групі хворих зі стентуванням, ніж у групі з базисною терапією.

Дослідження Ozluk Ozlem Arican, Topal Dursun et al. [178] довели, що рівні тенасцину C були значно вищими в групі хворих на ГІМ, які проходили первинне перкутанне втручання. Виявлено, що рівніфракції викиду були значно нижчимив пацієнтів з дещо вищим рівнем тенасцину C. Таким чином, у пацієнтів з високими рівнями тенасцину С реперфузія міокарда була недостатньою, навіть зважаючи на те, що було виконане успішне перкутанне втручання. У зв'язку із цим збільшення тенасцину С допоможе передбачити не тільки ремоделювання ЛШ і прогноз, але й ефективність первинного перкутанного втручання.

Taki Junichi, Inaki Anri et al. [195] послідовно оцінили вміст тенасцину С у динаміці. Визначено, що на 20 і 30 хвилини після ішемії міокардаі реперфузії вміст тенасцину С збільшується, а знижується на 14 добу. Вчені припускають, щовміст тенасцину С може бути неінвазивним способом обстеження за пошкодженням міокарда і процесом його відновлення післяішемії і реперфузії.

Хірургічне лікування хворих, резистентних до медикаментозного лікування, ефективне внаслідок адекватної реваскуляризації міокарда. Рання реваскуляризація хворих на ГІМ, ускладнена кардіогенним шоком, набряком легенів, механічними пошкодженнями, збільшує можливість виживання до 86,4%. Після хірургічного лікування у хворих на ГІМ спостерігаються тривалий (до 12 місяців) антиішемічний ефект і поліпшення функціональної здатності міокарда. Застосування прямої реваскуляризації міокарда відкриває нові можливості в коронарній хірургії і сприяє підвищенню якості й ефективності лікування хворих на ГІМ [74; 109].

Дослідження Мергель Т.В. [71] виявило, що проведення ендоваскулярної реперфузії у хворих сприяло вірогідному підвищенню ФВ ЛШ, зменшенню КСО, маси міокарда й індексу міокарда ЛШ порівняно з хворими без проведеного стентування коронарних артерій.

Вплив міжклітинного матриксу має вирішальне значення для відновлення тканин, і матриксні металопротеїнази є ключовими ферментами, що беруть участь у деградації матриці [190]. Збільшення експресії або активності ММП-9 відбувається під час інфаркту міокарда. Рівень MMП-9 підвищився до та після стентування протягом 24 годин. Аналогічні результати були отримані Лю і ін [160; 161], Hedstrome і ін [140], Dai і ін [115]. Водночас Furenes та ін [130] повідомили про значне зниження рівнів ММП-9 протягом 24 годин. Затримка збільшення ММП-9 була до другого дня під час або після проведення перкутанного втручання.

Однак за даними деяких дослідників [32; 35; 36], перкутанне втручання дозволяє досягти лише неповної реперфузії міокарда, що відзначається у 20-40% хворих. У 10-15% хворих спостерігається повторна тромботична оклюзія артерій, прохідність яких спочатку була успішно відновлена. При повторній оклюзії, ГІМ протікає з численними ускладнення і вищою внутрішньолікарняною смертністю [109]. Тому чинники, що спричиняють утворення тромбу, можуть істотно вплинути на результат перкутанного втручання і клінічний результат.

Застосування комбінованої антитромбоцитарної терапії клопідогрелем і аспірином стало обов'язковим компонентом лікування хворих при виконанні перкутанного втручання. Докази ефективності такої терапії у хворих з підвищенням сегмента ST – удослідженнях CLARITI TIMI 28 і COMMIT [114; 183].

У дослідженні ISAR-REACT 2 [122] оцінено ефективність клопідогрелю в «навантажувальній» дозі 600 мг при виконанні перкутанного втручання у хворих на ГІМ високого ризику. Результати засвідчили, що використання клопідогрелю у вищій «навантажувальній» дозі при перкутанному втручанні у хворих на ГІМ без підйому сегмента ST зменшує ризик розвитку смерті, нефатального ГІМ, екстреної реваскуляризації цільового стенозу за 30 днів спостереження на 3%. Найбільша користь від застосування такої «навантажувальної» дози клопідогрелю спостерігалася у «тропонін-позитивних» пацієнтів (з рівнем тропоніну Т>0,03 нг/мл), водночас у «тропонін-негативних» осіб частота зазначених подій практично не відрізнялася. У підгрупі пацієнтів із ЦД додаткової користі від застосування високої навантажувальної дози клопідогрелю не виявлено.

Негативний вплив ЦД на короткострокове і довгострокове виживання пацієнтів з ГІМ підтверджений результатами дослідження [136]. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, яким імплантований стент, 30-денна смертність була вища на 11,5% порівняноз 4% пацієнтів без ЦД 2-го типу. Крім того річна смертність була майже в чотири разивищоюу пацієнтів на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД.

На думку Азарова О.О., наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів з ГІМ не впливає на підхід і обсяг проведеного ендоваскулярного втручання і на госпітальному етапі не є фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ризику ранніх тромбозів стентів) після екстреної транслюмінальної коронарної балонної ангіопластики зі стентуванням. Водночас, наявність ЦД 2-го типу асоціюється з виявленням дещо нижчих показників перфузії міокарда після втручання, оцінених за шкалою «Myocardial blush grade». Неповна реваскуляризація міокарда під час екстреної транслюмінальної коронарної балонної ангіопластики зі стентуванням є основним предиктором розвитку ранніх і пізніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з наявністю, так і відсутністю ЦД 2-го типу. Повна реваскуляризація міокарда у хворих з ГІМ в поєднанні із ЦД 2-го типу покращують показники міокардіальної перфузії і знижують ймовірність серцево-судинних ускладнень на госпітальному етапі і в наступні 12 місяців після транслюмінальної коронарної балонної ангіопластики зі стентуванням [1; 3].

 Таким чином, виявлено, що стратегія лікування хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу відрізняється від хворих з відсутністю ЦД 2-го типу.Дана область медичних досліджень є перспективною та актуальною і вимагає подальшого вивчення у цьому напрямку, що може бути основою нових діагностичних і терапевтичних тактик при лікуванні хворих з наявністю ЦД 2-го типу.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика хворих**

Під час дослiдження обстежено 110 пацієнтів, серед яких 42 жiнок (38 %) та 68 чоловiків (62 %), котрі перебували на стацiонарному лiкуваннi в інфарктому вiддiленні Харкiвської мiської клiнiчної лiкарнi № 27 (клінічна база кафедри внутрiшньої медицини № 2 і клiнiчної iмунологiї та алергологiї Харкiвського нацiонального медичного унiверситету МОЗ України) та в першому кардіологічному відділенні Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров’я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця». Пацієнтів поділено на групи: основну склали 70 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу (серед них 36 особа – чоловіки, 34 осіб – жінки від 45 до 88 років); порівняльну – 40 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу (серед них 32 особи – чоловіки, 8 осіб – жінки від 45 до 75 років). Контрольну групу – 20 практично-здорових осіб (серед них 11 осіб – чоловiки та 9 осіб – жiнки).

Дiагноз гострого iнфаркту мiокарда визначено згiдно з наказом Мiнiстерства охорони здоров’я № 455 вiд 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [72]; наказ МОЗ України № 436 вiд 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевацiї ST» [73].

Тривалiсть ЦД 2-го типу – вiд одного до тридцяти років (середня тривалість становила 9,4 років). Дiагноз ЦД 2 типу визначено вiдповiдно до спільних рекомендацiй Американської дiабетичної асоцiацiї (ADA – American diabetes association) та Європейської асоцiацiї з вивчення ЦД (EASD – European association for the study of diabetes) – 2015 рік.

Таблиця 2.1.

**Клінічна характеристика хворих на гострий iнфаркт мiокарда залежно від наявності та відсутності цукрового дiабету 2-го типу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ГІМ з ЦД 2-го типуn=70 осіб | ГІМ без ЦД 2-го типуn=40 осіб |
| $M$±m, n, % |
| Стать  | Чоловіки | 36 (51) | 32 (80) |
| Жінки | 34 (49) | 8 (20) |
| Середній вік, рік | 64,3±3,5 | 61,1±4,3 |
| Фактори ризику | АГ | 56 (80) | 35 (88) |
| Паління | 10 (14) | 8 (20) |
| Ожиріння | 24 (34) | 14 (35) |
| Перенесений інфаркт | 16 (23) | 2 (5) |
| Інсульти в анамнезі | 6 (9) | 1 (2,5) |
| Фібриляція передсердь | 11 (16) | 2 (5) |
| САТ, мм рт. ст. | 145,9±7,7 | 136,3±9,8 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 84,0±4,3 | 82,1±5,7 |
| ЧСС, ударiв за 1 хвилину | 82,6±4,6 | 77,3±5,6 |
| IМТ, кг/м2 | 29,3±1,4 | 29,4±2,0 |
| Передній ГІМ | 44 (65) | 26 (65) |
| Задній ГІМ | 26 (37) | 14 (35) |

Примiтка. n – кiлькiсть обстежених осiб, $M$±m– середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, АГ – артерiальна гiпертензiя, ГIМ – інфаркт міокарда, САТ – систолiчний артерiальний тиск, ДАТ – дiастолiчний артерiальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, Grace - Global registryof acute coronary events.

Таблиця 2.2.

**Характеристика хворих на гострий iнфаркт мiокарда залежно від наявності та відсутності цукрового дiабету 2-го типу за шкалою Grace**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показник** | ГІМ з ЦД 2-го типу | ГІМ без ЦД 2-го типу |
| Шкала Grace на госпітальному етапі, % | 70 (3,9) | 40 (2,70) |
| Шкала Grace через 6 місяців, % | 70 (7,54) | 40 (4,96) |
| Шкала Grace через 1 рік, % | 70 (8,44) | 40 (5,2) |

Критерії виключення: аутоімунні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, хвороби гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, патологія клапанного апарату серця, ХСН IV ФК до інфаркту міокарда, наявність хронічного обструктивного захворювання легенів, виражене порушення функцій печінки, нирок, анемія важкого ступеня, онкологічні захворювання.

Критерії включення: гострий Q-позитивний інфаркт міокарда, цукровий діабет 2-го типу в стадії компенсації та субкомпенсації, наявність ХСН І-ІІI ФК до інфаркту міокарда, гіпертонічна хвороба I-III стадія, фібриляція передсердь серця постійна форма або пароксизм, синусова брадикардія, синусова тахікардія, суправентрикулярна або шлуночкова екстрасистолія, антріовентрикулярна блокада І-ІІІ ст., гостра лівошлуночкова недостатність, кардіогенний шок, фібриляція шлуночків серця.

Дизайн дослiдження узгоджено з комiсiєю з етики Харкiвського нацiонального медичного унiверситету. Усi пацiєнти, котрих долучили до дослiдження, пiдписали добровiльну iнформовану згоду на участь.

У обстежених хворих спостерігалися такі чинники судинного ризику: спадковість, обтяжена за серцево-судинними захворюваннями у 20 % хворих, паління більше 15 сигарет на добу – 7% пацієнтів, гіпертонічна хвороба – 83%, цукровий діабет – 70% хворих, ожиріння І-ІІ стадії – 69 % хворих.

Виникненню ГІМ передувала нестабільна стенокардія прогресуючого перебігу в 7 хворих, стабільна стенокардія ІІ ФК – у 20 хворих. У 83 пацієнтів ГІМ розвивався без попереднього анамнезу стенокардії. Перенесений інфаркт міокарда визначено в 18 хворих, більше одного інфаркту – у 5 пацієнтів. ХСН ІІ ФК діагностовано у 91 хворих, ІІІ ФК – у 9 хворих, у 10 пацієнтів ознаки ХСН не виявлено.

За даними ЕКГ у 40 хворих визначалася задня локалізація інфаркту, у 70 – різний ступінь поширеності переднього інфаркту міокарда. Під час дослідження хворі дотримували прийнятого за протоколами рухового режиму та режиму стаціонару.

Об’єктивно визначалися блідість шкірних покривів у 90 хворих, ціаноз шкіри і слизових оболонок – у 88 хворих. Притуплення перкуторного звуку в легенях виявлялися у 12 хворих, хрипи у легенях були відсутні у 20 хворих, наявні у нижніх відділах – у 70 хворих, до середини лопаток – у 6 хворих, над усією поверхнею легенів – у 6 хворих. Розширені межі серця вліво – у 91 пацієнтів, акцент ІІ тону над аортою – 14, систолічний шум над верхівкою серця і у точці Боткіна вислуховувався у 3 хворих, над аортою – 5 пацієнтів. Систолічний АТ (АТс) коливався в межах від 100 до 180 мм рт.ст., діастолічний АТ (АТд) – від 60 до 90 мм рт.ст. Гепатомегалія до 3 см відзначалася у 15 хворих, більше 5 см не виявлено. Пастозність гомілок та стоп спостерігалася у 10 хворих, набряки – 57 у хворих.

Ускладнення догоспітального періоду інфаркту міокарда виявлено у 78 % хворих. Були зареєстровані такі ускладнення в догоспітальному періоді ГІМ: порушення ритму (синусова тахікардія відзначалася у 7 хворих, синусова брадикардія – у 5 хворих, шлуночкова екстрасистолія – у 20 хворих, фібриляція передсердь постійна форма – у 5 хворих, персистуюча – 8 хворих, атріо-вентрикулярна блокада (5), гостра серцева недостатність II класу за Killip діагностовані у 13 хворих, гостра серцева недостатність ІII класу за Killip – 14 хворих, гостра серцева недостатність ІV класу за Killip – 3 хворих, рання постінфарктна стенокардія – у 2 хворих, рецидив інфаркту міокарда – 4 пацієнтів.

Оцінка клінічного стану здійснювалося упродовж усього періоду спостереження, даних додаткових досліджень – у перші 1-5 доби перебування у відділенні інтенсивної терапії, через 10 днів перебування в інфарктному відділенні і через 3 місяці від перенесеного інфаркту міокарда.

Лабораторні (клінічні дослідження: клінічний аналіз крові, сечі, визначення глікемії та біохімічні: холестерину та його фракцій, тригліцеридів у крові, загального білка, білірубіна, креатиніна, аланін-амінотрансферазу, аспартат-амінотрансферазу, МВ фракцію КФК, тропонін І, коагулограма) проводилися згідно зі стандартами і загальновизнаними методиками.

Інструментальні методи обстеження передбачали: електрокардіографію (ЕКГ) у динаміці спостереження, ехокардіографію (ЕхоКГ) з кількісною оцінкою показників внутрішньосерцевої гемодинаміки в динаміці лікування, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини (визначення застою в легенях, пневмосклерозу, ознаки збільшення розмірів серця).

 Усіх хворих на 1-2 добу та на 10-14 добу лікували із застосування спеціальних методів дослідження: визначення ММП-13 та ТІМП-4, тенасцину С у периферичній крові хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу.

Рентгенологічне дослідження серця і аорти дозволило визначити гіпертрофію міокарда лівого шлуночка у 78 хворих, гіпертрофію з дилатацією – у 13 хворих. Ущільнення та склерозованість аорти – у 19 хворих. Ознаки венозного застою в легенях виявлено в 40 пацієнтів.

Ехокардіологічні ознаки гіпокінезії міокарда визначено у 73 пацієнтів, акінезії – у 37 хворих, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (83%), дилатація лівого передсердя (12%), дилатація лівого шлуночка (10%), правого шлуночка (5%). Систолічну дисфункцію міокарда лівого шлуночка (ФВ$\leq $40%) виявлено в 43 пацієнтів, збережену систолічну функцію (ФВ$>$40%) – у 67 хворих.

Відповідно до вказівок Американської дiабетичної асоцiацiї (ADA – American diabetes association), Європейської асоцiацiї з вивчення ЦД (EASD – European association forthe study of diabetes) (2015 р.) та Наказів МОЗ України № 436; № 455 для лікування хворих на ГІМ використовувалася базисна терапія: тромболітики за показанням (53%), проведення стентування (35%), антикоагулянти (72%), дезагреганти (100%), вазодилататори (нітрогліцерин) (84%), β-адреноблокатори (метопролол (82%)), інгібітори АПФ (еналаприл) (80%) або сартани (валсартан) (10%), антагоністи альдостерону (спіронолактон) (87%), петлеві діуретики (фуросемід) (88%), статини (аторвастатин) (94%), позитивні інотропні агенти (добутамін, допамін та ін.) (3%), серцеві глікозиди (5%), морфін (30%), оксигенотерапія (30%), метаболічна терапія (кверцитин (90%), етил метил гідроксипіридин сукцинат (10%), у разі необхідності призначали антиаритмічну терапію з використанням аміодарона гідрохлорида (13%) [25; 30; 33; 78; 79; 87; 89; 94; 102]. Відповідно до Європейських рекомендацій хворих на ЦД 2-го типу (цукор крові$\geq $10,0 ммоль/л) лікували інсуліном короткої дії підшкірно та дієтотерапією.

Хворі, котрих за віком, станом здоров’я та матеріальними можливостями обов’язково направляли на проведення коронарографії та подальше вирішення питання реваскуляризації серця за допомогою імплантації стенту. Згідно зі шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу враження коронарних артерій склало 0 балів (25% осіб) та у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу – 0 балів (50% осіб). Після стентування у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу по шкалі ТІМІ пошкодження коронарних артерій становило 3 балів (25% осіб) та у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (50% осіб).

Тяжкість ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу оцінювали на основі шкали SyntaxScore, яка розроблена у зв’язку з дослідженням SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Для обчислення шкали використано онлайн калькулятор SYNTAX Score [95]. Ступінь ураження коронарних артерій оцінювали таким чином: помірний (<16 балів), важкий (≥ 16 балів) та дуже важкий (≥ 28 балів) [15].

Причини смерті у хворих на ГІМ – ГЛШН, розрив міокарда, асистолія, тромбоемболія легеневої артерії. Причина смерті хворого, який помер через 5 місяців: ГЛШН, повторний інфаркт міокарда з розривом міокарда, асистолія.

Через 3 місяці після перенесеного ГІМ повторно обстежено 96 хворих, клінічний статус обстежених хворих був наступний.

Скарги на задишку під час фізичного навантаження – у 65 хворих, відчуття серцебиття при фізичному навантаженні – 15, у спокої – 1. Болі за грудиною стенокардичного характеру були у 15 хворих. У 95 хворих, які перенесли ГІМ, нападів стенокардії не виявлено, у хворих спостерігалися низька толерантність до фізичного навантаження, загальна слабкість після ГІМ.

Об’єктивно визначено блідість шкірних покривів у 65 хворих, ціаноз шкіри і слизових оболонок – у 2 хворих. Притуплення перкуторного звуку в легенях – у 10 хворих, поодинокі хрипи – у нижніх відділах – у 7 хворих. Розширені межі серця вліво – у 97 пацієнтів, акцент ІІ тону над аортою – 16, систолічний шум над верхівкою серця і у точці Боткіна вислуховувався у 3 хворих. Тахікардію відзначено у 5 хворих, екстрасистолію – у 3 хворих, фібриляцію передсердь – у 8 хворих. АТс коливався в межах від 110 до 150 мм рт.ст., АТд – від 60 до 100 мм рт.ст. Гепатомегалія до 3 см відзначено у 15 хворих, більше 5 см не виявлено. Пастозність гомілок та стоп спостерігалася у 25 хворих, набряки – у 30 хворих.

Групи пацієнтів для дослідження

Контрольна група

n=20 осіб

Хворі на ГІМ

n=100 осіб

Хворі на ГІМ без ЦД 2-го типу

n=40 осіб

Хворі на ГІМ та ЦД 2-го типу

n=60 осіб

Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу

n=15 осіб з базисною терапією

Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу

n=15 осіб з імплантацією стента

Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу

n=45 осіб з базисною терапією

Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу

n=15 осіб з імплантацієюстента

І етап дослідження

У першу-другу добу госпіталізації: інструментальні методи обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, КАГ), лабораторні методи обстеження (КФК, КФК-МВ, глюкоза, глікозильований гемоглобін, креатинін, тропонін I, коагулограма, ліпідний спектр крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА), ММП-13, ТІМП-4, тенасцин С.

ФНП-α; NT-proBNP, proANP)

На 10-14 добу госпіталізації: інструментальні методи обстеження (ЕхоКГ), лабораторні методи обстеження: глюкоза крові, коагулограма, ММП-13, ТІМП-4, тенасцин С.

ІІ етап дослідження

Оцінка «кінцевих точок» госпітального періоду: летальність, гостра лівошлуночкова недостатність, прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка, оцінка обсягу проведеного лікування.

**Рис. 2.1. Дизайн дослідження**

Госпіталізація після 12 годин з моменту розвитку симптомів

Госпіталізація в перші 12 годин з моменту розвитку симптомів

Ознаки персистуючої ішемії

Рецидивуюча шлуночкова тахікардія/фібриляція шлуночків

Важка гостра серцева недостатність

Тромбо-літична терапія

Первинне стентування

Неускладнений перебіг

Стрес ЕХОКГ

Ознаки життєздатності міокарда

Ознаки ішемії міокарда

Ефективна реперфузія

Ознаки реперфузії не виявлено

«Рятувальне перкутанне втручання»

КАГ

Так

Ні

Аортокоронарне шунтування

Медикаментозна терапія

Перкутанне втручання

**Рис. 2.2. Алгоритм обстеження пацієнтів на ГІМ з елевацією сегмента ST**

**2.2. Методи дослідження**

Відповідно до поставлених завдань, обстеження хворих здійснювали в два етапи: перший – упродовж перебування в інфарктному відділенні ХМКЛ № 27 і першому кардіологічному відділенні Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров’я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця» та другий – спостереження за хворими через 3 місяці після перенесеного гострого інфаркту міокарда. На першому етапі проводилося обстеження для підтвердження діагнозу ГІМ, а також спеціальні біохімічні дослідження з визначення матриксних металопротеїназ та тенасцину С у хворих з наявністю або відсутністю ЦД 2-го типу. Діагноз ГІМ визначався за допомогою рекомендацій Європейського товариства кардіологів відповідно до наказів № 436, №455 МОЗ України. З урахуванням скарги хворого на ангінозний синдром, анамнез захворювання (тривалість ангінозного синдрому, своєчасність звернення за медичною допомогою, ефективність догоспітальної терапії), анамнез життя (перенесений у минулому ГІМ, інсульти, гіпертонічна хвороба, порушення ритму).

Діагноз ГІМ підтверджується динамікою ЕКГ, ехокардіограчними показниками, підвищеними показниками тропоніну І, МВ фракції КФК, ознаками резорбційно-некротичного синдрому.

Хворим на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу проводилися спеціальні методи дослідження продовж 1-2 днів та через 10-14 днів після перенесеного ГІМ, а саме: визначення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С.

Дослідження здійснювалось в біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Кров для дослідження брали вранці натще (через 17 годин після прийому їжі) з ліктьової вени одноразовим інструментарієм самопливом у пробірку.

Для дослідження цих параметрів забір крові здійснювали вранці нащесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки. Для отримання сироватки пробірки з кров’ю інкубували 30 хв при (+37) ºС. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при (+4) ºС протягом 1 години для його ретракції. Переносили сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при (-20) ºС не більше 3-х місяців до проведення дослідження [68].

Вміст ММП-13 визначався імуноферментним методом за допомогою набору реагентiв «Human MMP-13» (RayBiotech, Norcross, USA); тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) – «Human TIMP-4» (R&DSystems, Minneapolis, USA), тенасцин С (Тн С) – «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan), згідно із зазначеною інструкцією для проведення аналізу. Перед початком аналізу всі реагенти приводили до кімнатної температури (25 0С). Вміст ММП-13 визначали згідно з інструкцією. По 100 мкл зразків, стандартів і контролів вносили у відповідні лунки, окрім бланка, ретельно перемішували, накривали плівкою й інкубували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Надалі вміст лунок повністю віддаляли, промивали 4 рази за допомогою 300 мкл промивним буфером, потім додавали реагент біотин-антитіло, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 1 години. Знову вміст лунок повністю віддаляли, промивали 4 рази за допомогою 300 мкл промивним буфером, потім додавали 100 мкл розчину Стрептавідіну, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 45 хвилин. Видаляли вміст лунок та промивали 4 рази 300 мкл промивним буфером та додавали ТМВ One-Step Substrate Reagent, закривали стріпи плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 30 хвилин. Після 30-ти хвилинної інкубації реакцію зупиняли стоп реагентом, перемішували і визначали оптичну щільність осередків при 450 нм. Калібрувальна крива будувалася на основі результатів вимірювання стандартів.

Вміст ТІМП-4 визначали згідно з інструкцією. Спочатку в cтріпи додавали по 100 мкл Assay Diluent RD1-89, потім по 50 мкл зразків, стандартів і контролів вносили у відповідні лунки, окрім бланка, ретельно перемішували, накривали плівкою й інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім вміст лунок повністю віддаляли, промивали 4 рази за допомогою 400 мкл промивним буфером, потім додавали 200 мкл ТІМП-4 кон‘юганта, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 2 годин при кімнатній температурі. Знову вміст лунок повністю віддаляли, промивали 4 рази за допомогою 300 мкл промивним буфером, надалі додавали 200 мкл субстрату розчину, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 30 хвилин. Після 30-ти хвилинної інкубації реакцію зупиняли стоп реагентом, перемішували і визначали оптичну щільність осередків при 450 нм. Калібрувальна крива будувалася на основі результатів вимірювання стандартів.

Вміст тенасцину С визначали згідно з інструкцією. Спочатку в кожну лунки додавали по 100 мкл відповідного буферного розчину, ретельно перемішували, накривали плівкою й інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Потім уміст лунок повністю віддаляли, промивали 7 разів за допомогою 100 мкл промивного буферу, додавали 100 мкл маркірованого антитіла, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 40С протягом 30 хвилин. Знову вміст лунок повністю віддаляли, промивали 9 разів за допомогою 100 мкл промивного буфера, додавали 100 мкл хромогену, стріпи накривали плівкою й інкубували при температурі 250С протягом 30 хвилин. Після 30-ти хвилинної інкубації реакцію зупиняли стоп реагентом, перемішували і визначали оптичну щільність осередків при 450 нм. Калібрувальна крива будувалася на основі результатів вимірювання стандартів.

Обладнання: Фотометр імуноферментний, довжина хвилі 450 нм. Аналіз здійснювався з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки або плазми крові. Допускається зберігання зразків при температурі 2-8°С, якщо аналіз проводиться упродовж 24 годин після їхнього забору. Для тривалішого зберігання зразки слід заморозити й зберігати при температурі не вище -20°С. Облік результатів з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм проводиться розрахунок, дані калібрувальних розчинів вводяться у процесор «оптична щільність/концентрація». Оптичну щільність зразків визначали на рідері «Multiscan EX» («Labsystems», Велікобританія), встановлюючи нульове поглинання на комірці зі стандартом 0.

Тропонін I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I » (ХЕМА, Москва) за зазначеною інструкцією.

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХ) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА), рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за формулою Клімова А.М.:

КА = (ЗХ – ЛПВЩ)/ЛПВЩ, (ммоль/л), (2.2.1.)

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л);

ЛПДНЩ = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л), (2.2.2.)

де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда:

ЛПНЩ = ЗХ – ТГ/ 2,21 – ЛПВЩ, (ммоль/л), (2.2.3.)

де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1с) в цільній крові проводили фотометричним методом по реакції з тіобарбітурової кислотою з використанням комерційної тест-систем фірми «Реагент» (Україна) відповідно до вказівок інструкції.

Рівень глюкози визначали глюкооксидантним методом в капілярній крові натщесерце. Глюкоза за наявності глюкоосидази (ГОД, GOD) окислюється до глюконової кислоти та перекису водню. Потім під дією пероксидази реагує з фенолом і амінофеназоном з утворенням червоного комплексу хіноніміну, який визначався фотометрично. Інтенсивність забарвлення комплексу пропорційна концентрації глюкози в зразку. В хімічних пробірках змішували 0,5 мл буферного розчину, 0,5 мл розчину ферментів і додавали в дослідну пробу – 0,1 мл досліджуваної плазми, в калібрувальну – 0,1 мл калібратору, в холосту – 0,1 мл розчину 0,9% натрію хлориду. Перемішували й інкубували 12 хв за температури 370С вимірювали оптичну густину дослідної і калібрувальної проб спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм у кюветах, довжина оптичного шляху 5 мм. Розрахунок концентрації глюкози обчислювали за формулою:

С дос = Едос : Ет × С ст , (2.2.4.)

де С дос – концентрація глюкози в крові, мг/100 мл;

Сст – концентрація глюкози в стандартному розчині, мг/100 мл;

Едос – екстинція дослідної проби;

Ест – екстинція стандартної проби.

Показником рівня глюкози вважався 3,3 – 5,5 ммоль/л. При значенні даного показника більше 5,7 ммоль/л після дворазового вимірювання протягом 2-3 днів призначалася консультація ендокринолога.

Інструментальні методи обстеження передбачали: вимірювання артеріального тиску, аускультацію легень та серця, електрокардіографію (ЕКГ) у динаміці спостереження у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX˗326U (Японія), ехокардіографію (ЕхоКГ) визначали за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна) з кількісною оцінкою показників внутрішньосерцевої гемодинаміку в динаміці лікування, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини (визначення застою в легенях, пневмосклерозу, ознаки збільшення розмірів серця). Інструментальні дослідження використовувалися згідно з рекомендаціями по експлуатації обладнання фірм-виробників.

Артеріальний тиск вимірювався за методом Короткова в сидячому та лежачому положенні.

Аускультацію легень та серця завдяки використанню стетофонендоскопа згідно з рекомендаціями фарм-виробника та повірки медичного інструменту.

На ЕХОКГ у М-режимі визначали такі параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого изначали за формулою фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Якісна характеристика ЕхоКГ передбачала аналіз руху всіх відділів міокарда лівого шлуночках. Нормальним рухом вважається рівномірний рух у систолу та діастолу всіх його відділів. Порушення руху міокарда (асінергія) виявляється за типом гіпокинезії, акінезії та дискінезії. Під час реєстрації чітких даних слід зважати на наявність чіткого луна-сигналу від міжшлуночкової перетинки й задньої стінки ЛШ (базальний і діафрагмальний відділи). При ЕхоКГ лівого шлуночка вимірювали його передньо-задній розмір під час систоли й діастоли (від ендокардіальної поверхні міжшлуночкової перетинки до ендокардіальної поверхні задньої стінки лівого шлуночка). Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка визначали на рівні систоли передсердь, а кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка – між товщиною задньої стінки лівого шлуночка й міжшлуночкової перетинки. Крім того, визначалися показники гіпертрофії лівого шлуночка (товщина задньої стінки лівого шлуночка й міжшлуночкової перетинки, індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка, маса міокарда лівого шлуночка), показники ізотропної функції (функції викиду).

Ехокардіографічнедослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) за формулою:

(мл) (2.2.5.)

Задля розрахунку кінцево-діастолічного об’єму ЛШ (КСО) використовували формулу:

(мл) (2.2.6.)

де КДО – кінцево-діастолічний об’єм(мл), КДД – кінцево-діастолічний діаметр ЛШ серця (см), КСО – кінцево-діастолічний об’єм(мл), а КСД – кінцево-систолічний діаметр (см).

Ударний об’єм (УО, см3) визначався як різниця кінцевого діастолічного (КДО, см3) та кінцевого систолічного об’ємів (КСО, см3) ЛШ (УО= КДО-КСО), а ФВ, як співвідношення УО до КДО (%):

 (2.2.7.)

де ФВ – фракція викиду (%), УО – ударний об’єм (см3), КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл).

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см).

Для визначення ступеня гіпертрофії ЛШ оцінювали товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу. Гіпертрофічним вважався міокард, товщина якого в діастолу становила 1,1 см та більше.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (у г) визначалася за формулою R. Dereveux:

0,8 × (1,04 × (ТМШП + ТЗСдЛШ + КДР)3 – (КДР)3) + 0,6 (2.2.8.),

де ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (у см), ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (у см), КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (у см).

 Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) по відношенню до площі поверхні тіла пацієнтів:

MI = M/S (2.2.9.)

де M – маса міокарда лівого шлуночка, г; S – площа поверхні тіла, м2.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка визначається в чоловіків> 125 г/м2 та в жінок > 110 г/м2.

Відносну товщину стінки лівого шлуночка обчислювали за формулою:

ВТСЛШ = (ТЗСлшд + ТМШПд)/ КДРлш (2.2.10)

Використана класифікація типів геометрії ЛШ (за A.Ganau і соавт., 1992), згідно з якою виокремлюють чотири структурно-геометричних типи міокарда: нормальну геометрію (ІММЛШ = N, ВТСЛШ ≤ N), концентричне ремоделювання (ІММЛШ=N, ВТСЛШ>N), концентричну гіпертрофію (ІММЛШ>N, ВТСЛШ>N), ексцентричну гіпертрофію (ІММЛШ>N, ВТСЛШ≤N). ВТСЛШ>0,42 – це концентричний тип ремоделювання ЛШ, а ВТСЛШ˂0,42 – це ексцентричний тип ремоделювання ЛШ.

Усім хворим здійснювали поліпозиційне рентген телевізійне дослідження органів грудної клітини за допомогою рентгенапарату РУМ-20 М з УРІ (Москва, завод Морентген), яке дозволяло виявити кальцифікати аорти і коронарних артерій різної локалізації, їх розміри й інтенсивність, наявність венозного застою в легенях, розширення порожнин серця та аорти.

Усі хворі отримули базисну терапію під час інфаркту міокарда згідно з протоколами надання медичної допомоги та наказу № 455 МОЗ України. До них обов’язково передбачено застосування антиагрегантів (аспірин 250 мг, потім 125 мг на добу); тієнопіридинових похідних – клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг), потім клопідогрелю – 75 мг на добу; нефракційного гепарину – 10000 ОД внутрішньовенно крапель протягом 12 годин з подальшим застосуванням фондапаринуксу натрію 2,5 мг підшкірно, або еноксипарину двічі на добу з розрахунком на вагу тіла; статинів (аторвастатин) – навантажувальна дозу 80 мг залежно від віку, рівня ХС та наявності супутньої патології зі сторони інших органів; β-блокаторів (метопролол); інгібіторів інгіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) – еналаприлу; антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ – валсартан 80 мг на добу; діуретиків (фуросемід, спіронолактон); нітратів (нітрогліцерину, ізосорбіту дінітрат, ізосорбіту мононітрат) у відмінних дозах у разі необхідності; серцевих глікоцидів (дигоксину) у разі необхідності; метаболічних препаратів (кверцитин, етилметилгідрокси-піридин сукцинат) у відповідних дозах у разі необхідності.

Математична комп’ютерна обробка результатів дослідження проведена за допомогою програмного пакета «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Обчислювалися середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок і критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості р<0,05. Для оцінки взаємозв’язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для оцінювання впливу показника на річний та короткостроковий прогноз хворих використовувався метод покрокової логістичної регресії SPSS.

Для оцiнки предикторних властивостей використано ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [11]. Побудовано 3 моделі прогнозування випадків прогресування ХСН, ГЛШН та летальності у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичних моделей використано метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у протилежному випадку. Результат підрахунку під час проведення прогнозу потрапляє в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

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


де P – імовірність того, яка відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; у – стандартне рівняння лінійної регресії: у= x1$×$k1+ x2$×$k2+ … + xn$×$kn+с, де у – величина залежної змінної, xi – значення незалежних змінних, ki – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

На основі аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників з бінарної змінної обчислено коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого оцінювали ймовірність випадку прогресування ХСН, ГЛШН чи летальності. При цьому застосування покрокового методу дозволило виокремити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square). Якщо значення Р˃0,5, то хворого відносили до групи високого ризику виникнення несприятливих випадків; якщо значення Р˂0,5, хворого відносили до групи низького ризику виникнення несприятливих випадків.

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 110 хворих на ГІМ, яких розподілено на групи залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу. Така кількість пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяють належним чином зіставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу та без нього на основі вивчення показників міжклітинного матриксу, їх впливу на стан кардіогемодинаміки та прогнозу частоти розвитку нефатальних та фатальних кінцевих точок.

**РОЗДІЛ 3**

**КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

Для виконання зазначених завдань, відповідно до запланованої роботи й отримання вихідних даних, визначено групи хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу з урахуванням віку, тривалості захворювання на ІХС, показників АТ, аналізу анамнестичних даних, визначення функціональних класів ХСН, показників кардіогемодинаміки. Першу групу хворих склали 70 пацієнтів на ГІМ у поєднанні із ЦД 2-го типу, друга група хворих – 40 пацієнтів на ГІМ без супутнього ЦД 2-го типу. Контрольна група – 20 практично-здорових осіб.

Таблиця 3.1.

**Клінічна характеристика хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу (**$M$**±m, n, %)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика | Хворі на ГІМ із ЦД 2-го типу n=70 осіб | Хворі ГІМ без ЦД 2-го типу n=40 осіб |
| Стать чоловікижінки | 36 (51) | 32 (80) |
| 34 (49) | 8 (20) |
| Вік | 64,3±3,5 | 61,1±4,3 |
| Тривалість захворювання на ІХС:менше 5 років5-20 роківбільше 20 років | 17 (24) | 13 (32) |
| 44 (63) | 25 (63) |
| 9 (13) | 2 (5) |
| Інсульти в анамнезі | 6 (9) | 1 (2,5) |
| Порушення ритму та провідності | 35 (50) | 15 (38) |
| Скарги на задишку | 70 (100) | 30 (75) |
| ЧДД ≥18 в спокої за 1 хвилину | 70 (100) | 30 (75) |
| Ангінозний біль (більше 20 хвилин) | 70 (100) | 40 (100) |
| Загальна слабкість | 58 (97) | 37 (93) |
| ГХ в анамнезі | 56 (80) | 35 (88) |
| Церебральні скарги | 7 (10) | 3 (8) |
| Астеноневротичні скарги | 50 (71) | 30 (75) |
| Паління | 10 (14) | 8 (20) |

На основі аналізу отриманих даних під час здійсненого дослідження виявлено особливості клінічного перебігу ГІМ та супутнього ЦД 2-го типу, а саме: визначено більшу кількість пацієнтів жіночої статі порівняно з групою хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (відповідно 49% та 20%). Однак в основній групі переважали хворі чоловічої статі порівняно з групою порівняння (відповідно 51% та 80%). Середній вік хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу склав 64 рік, а другої групи - 61 років, що не мало статистичної достовірної (р$>$0,05), в подальшому цей показник не враховано в дослідженні (табл.3.1) [43; 45; 46; 55].

Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу частіше скаргижилися на задишку (100%), на відміну від хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (75%) (р$<$0,05). Об’єктивною ознакою є частота дихальних рухів у спокої – була вищою у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу (р$<$0,05).

Всі пацієнти (у 100% випадків) скаргижилися на ангінозний біль, тривалістю більше 20 хвилин. Частіше у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу ірадіація ангінозного болю в ліву руку (42%), ліву лопатку (17%), шию (10%), хребет (7%), праву лопатку (3%), обидві руки (15%), без ірадіації (6%). У хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу спостерігалася така ірадіація: 38% ліве плече, 25% ліва лопатка, 19% шия, 18% права рука.

Хворі на ГІМ та ЦД 2-го типу мали ГХ (80%), інсульт (9 %), порушення ритму та провідності (50%), порівняно з групою на ГІМ без ЦД 2-го типу – 88%, 2,5% та 38%. Спостерігалися скарги на головний біль різної інтенсивності, запаморочення голови в обох групах (відповідно 10% та 8%) (р$<$0,05).

Пацієнти основної групи та групи порівняння майже однаково хворіли на ГХ (відповідно 80% та 88%). Систолічний АТ був вищим на 6% у групі хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (р$<$0,05), а діастолічний АТ на 2% вищим порівняно з групою хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (р$>$0,05). Важливо зазначити, що частіше спостерігався рівень АТ$>$180 мм рт.ст. у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу (відповідно 22% та 5% (р$<$0,05)).

Під час вивчення анамнезу виявлено, що 14% обстежених хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу та 20% групи хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу займалися тютюнопалінням. Отже, виражені клінічні прояви ГІМ спостерігалися у хворих з ЦД 2-го типу, що не суперичить літературним даним [19].

Для розширеного вивчення клінічного перебігу ГІМ досліджено показники інструментальних досліджень (ЕКГ, ЕхоКГ) серцево-судинної системи. Отримані результати наведені в табл. 3.2., табл. 3.3. Дані ЕКГ-динаміки засвідчили, що у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігалися часті порушення ритму та провідності.

Таблиця 3.2.

**Вивчення показників електрофізіологічного стану серця у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу (**$M$**±m, n, %**)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика | ГІМ з ЦД 2-го типуn=70 | ГІМ без ЦД 2-го типуn=40 |
| ЧСС за 1 хвилину | 82,6±4,6 | 77,3±5,6 |
| Пульс за 1 хвилину | 80,3±3,5 | 76,9±2,7 |
| САТ, мм рт.ст. | 145,9±7,7 | 136,3±9,8 |
| ДАТ, мм рт.ст.  | 84,0±4,3 | 82,1±5,7 |
| ГМЛШ | 56 (80) | 35 (88) |
| Фібриляція передсердь | 11 (16) | 2 (5) |
| Екстрасистолічна аритмія | 14 (20) | 6 (15) |
| Блокада лівої ніжки п. Гіса | 7 (10) | 1 (2,5) |
| Синусова тахікардія | 5 (7) | 2 (5) |
| Синусова брадикардія | 3 (5) | 2 (5) |
| АV-блокада | 3 (5) | 2 (5) |
| Постінфарктний кардіосклероз | 16 (23) | 2 (5) |
| ФК ХСН ІІІІІІ | 6 (9) | 4 (10) |
| 59 (84) | 32 (80) |
| 5 (7) | 4 (6) |

Порушення ритму виявлено у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу у формі фібриляції передсердь (16%) порівняно з групою порівняння (5%); екстрасистолічної аритмії (20%) порівняно з групою співставлення (15%); блокади лівої ніжки п. Гіса (10%) порівняно з хворими на ГІМ (2,5%); AV-блокада спостерігалася однаково у двох групах по 5%; синусової тахікардії в основній групі (7%) порівняно з порівняльною (5%) групами; синусова брадикардія однаково зустрічалася по 5% у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу.

У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (23%) частіше виявлено ознаки перенесеного інфаркту міокарда (постінфарктний кардіосклероз давністю більше 3 місяців), на відміну від хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (5%).

Таким чином, коморбідність ГІМ та ЦД 2-го типу впливає на електрофізіологічний стан серця внаслідок електролітних змін, що обумовлено наявністю ЦД 2-го типу. Хворі з ЦД 2-го типу мають важчий клінічний перебіг ГІМ порівняно з хворими без ЦД 2-го типу [23].

Аналіз результатів дослідження (табл.3.3.) засвідчив, що відбувається достовірне зміни ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу через зростання КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниження ФВ порівняно з групою контроля (p˂0,05).

Таблиця 3.3.

**Визначення показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ГІМ з ЦД 2 типу (n=70)М$\pm $m | Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=40)M$\pm $m | Контрольна група (n=20)M$\pm $m |
| КДО, мл | 149,8±10,6\* | 134,6±11,4\* | 53,5±2,60 |
| КСО, мл | 98,5±7,9\* | 86,6±7,9\* | 22,4±3,01 |
| КДР, см | 5,42±0,52\* | 5,10±1,01\* | 3,57±0,07 |
| КСР, см | 4,45±0,53\* | 4,26±1,03\* | 2,53±0,11 |
| УО, мл | 52,7±3,5\* | 45,7±3,6\* | 31,1±0,9 |
| ФВ, % | 34,6±2,5\* | 37,2±3,3\* | 58,8±3,3 |
| ТЗСЛШ, см | 1,31±0,56\* | 1,32±1,08\* | 1,20±0,01 |
| ТМШП, см | 1,21±0,56 | 1,25±1,08 | 1,30±0,01 |
| Розмір ЛП, см | 3,92±0,51\* | 3,69±1,03\* | 3,29±0,03 |
| Розмір аорти, см | 3,36±0,50 | 3,42±0,06 | 3,23±0,08 |
| ІММЛШ (г/м2) | 158,5±9,9\* | 140,7±10,9\* | 86,1±2,7 |
| ММЛШ, г | 293,6±18,8\* | 267,2±21,3\* | 150,6±4,5 |
| ВТЗСЛШ, ум.од. | 0,47±0,5\*# | 0,51±0,01 | 0,40±0,02 |

Примітки: n – кiлькiсть обстежених осiб, $M$±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, КДО – кінцево-діастолічний об’єм, КСО – кінцево-систолічний об’єм, КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСР – кінцево-систолічний розмір, УО – ударний об’єм, ФВ – фракція викиду, ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ВТ ЗСЛШ – відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка, \* – вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою (р<0,05), # - p ˂ 0,05 при порівнянні хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу.

Порівняння ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу виявило достовірне збільшення завдяки КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниженню ФВ порівняно з контрольною групою (p˂0,05).

Важливо зазначити, що КСО в пацієнтів основної групи було вищим на 13%, КДО на 11%, ФВ нижча на 7% у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу (р$>$0,05). Зменшення ФВ у хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу доводить про зниження контрактильності міокарда ЛШ.

Доведено, що при наявності ГІМ у хворих з ЦД 2-го типу відбувається стоншення стінки ЛШ, що призводить до зменшення скоротливості міокарда. Ці зміни відбуваються внаслідок високого рівня АТ, наявності атеросклеротичного кардіосклерозу, і як результат впливу цих факторів, поглиблює систолічну дисфункцію міокарда ЛШ та призводить до розвитку ішемічного ремоделювання міокарда. Відомо, що гіпертрофія міокарда ЛШ виявлена при гіпертонічній хворобі, ІХС, ХСН, перенесеному інфаркті міокарда має різні механізми розвитку [156].

Порушення параметрів кардіогемодинаміки відбувалися як в основній групі, так і в групі співставлення (табл. 3.4., табл. 3.5.). Параметри гемодинаміки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу є важливими для діагностики та прогнозу захворювання, а зміни показників ЕхоКГ пов'язане з ремоделюванням міокарда.

Таким чином, у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу зі систолічною дисфункцією міокарда ЛШ наявні зміни параметрів кардіогемодинаміки порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу (табл. 3.4.).

Таблиця 3.4.

**Визначення показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу залежно від скорочувальної здатності міокарда**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники, одиниці вимірювання | ГІМ та ЦД 2 типу зі систолічною дисфункцією (ФВ<40%)(n=29) | ГІМ та ЦД 2 типу зі збереженою систолічною функцією (ФВ>40%)(n=14) | P |
| КДО (мл) | 157,9±10,6 | 133,1±13,6 | 0,1754 |
| КСО (мл) | 109,8±9,3\* | 75,1±9,6 | 0,0254 |
| КДР (см) | 5,54±0,17 | 5,16±0,22 | 0,1884 |
| КСР (см) | 4,66±0,18\* | 4,01±0,20 | 0,0353 |
| УО (мл) | 50,6±3,6 | 56,9±5,5 | 0,3414 |
| ТЗСЛШ (см) | 1,310±0,006 | 1,307±0,013 | 0,7917 |
| ТМШП (см) | 1,207±0,007 | 1,229±0,016 | 0,1563 |
| Розмір ЛП (см) | 3,96±0,09 | 3,84±0,15 | 0,4778 |
| Розмір аорти (см) | 3,44±0,07 | 3,20±0,13 | 0,0811 |
| Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²) | 161,4±9,2 | 152,4±10,9 | 0,5582 |
| ММЛШ (г) | 302,5±15,7 | 275,3±22,5 | 0,3280 |

Примітка: розходження достовірні в порівнюваних групах \* − р<0,05

Отримані дані довели, що розвиток систолічної лівошлуночкової недостатності залежить від ремоделювання ЛШ, котре визначається збільшенням КДО і КСО та зменшенням ФВ. Проведене дослідження свідчить, що ФВ ЛШ була нижчою у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу і становила 34,6±2,5% порівняно з групою співставлення - 37,2±3,3%.

Отримані результати засвідчили, що у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу виявлено достовірне збільшення показників ЕхоКГ, а саме: КСО на 46%, КСР на 16%; зниження ФВ на 37%.

Отримані результати засвідчили, що у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу достовірно збільшені показники ЕхоКГ, а саме: КДО на 33%, КСО на 77%, КДР на 11%, КСР на 25%; зниження УО на 25%, ФВ на 40%, ТМШП на 7%.

Таблиця 3.5.

**Визначення показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу залежно від скорочувальної здатності міокарда**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники, одиниці вимірювання | ГІМ із систолічноюдисфункцією (ФВ<40%)(n=19) | ГІМ зі збереженою систолічноюфункцією (ФВ>40%)(n=17) | P |
| КДО (мл) | 152,6±14,1\* | 114,4±8,9 | 0,0320 |
| КСО (мл) | 109,0±10,1\* | 61,5±5,1 | 0,0003 |
| КДР (см) | 5,36±0,20\* | 4,80±0,19 | 0,0500 |
| КСР (см) | 4,71±0,20\* | 3,76±0,13 | 0,0004 |
| УО (мл) | 39,5±3,6\* | 52,6±4,1 | 0,0214 |
| ТЗСЛШ (см) | 1,305±0,005 | 1,329±0,027 | 0,3579 |
| ТМШП (см) | 1,205±0,005\* | 1,294±0,031 | 0,0059 |
| Розмір ЛП (см) | 3,87±0,12\* | 3,49±0,13 | 0,0394 |
| Розмір аорти (см) | 3,53±0,10 | 3,31±0,06 | 0,0719 |
| Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²) | 148,8±10,3 | 131,6±9,3 | 0,2271 |
| ММЛШ (г) | 273,0±19,7 | 260,7±20,9 | 0,6709 |

Примітка: розходження достовірні в порівнюваних групах \* − р<0,05

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу спостерігається тяжкий клінічний перебіг ГІМ через порушення ритму та провідності, збільшення випадків хворих з III стадією ГХ та змін кардіогемодинаміки, зокрема зниження контрактильності міокарда лівого шлуночка.

**РОЗДІЛ 4**

**ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, КОРОНАРОГРАФІЇ, КОМПОНЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Аналіз результатів дослідження показав (табл. 4.1.), що відбувається збільшення рівня глюкози на 117% та глікозильованого гемоглобіну на 21 % у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2-го типу на 1-2 добу (p˂0,05). У хворих групи зіставлення, яка представлена пацієнтами з ГІМ без ЦД 2-го типу, рівні вищезазначених показників не відповідали таким у контрольній групі (p˃0,05).

Таблиця 4.1.

**Показники вуглеводного обміну, ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С у хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники  |  ГІМ з ЦД 2 типу(n = 70 осіб) | ГІМ без ЦД 2 типу (n=40 осіб)  | Контрольна група(n = 20 осіб) |
| M±m |
| Глюкоза, ммоль/л | 9,80±0,71\*# | 5,41±1,04 | 4,50±0,18 |
| HbA1с, % | 6,97±0,11\*# | 4,83±0,12 | 4,9±0,11 |
| ММП-13 на 1-2 добу, пг/мл | 65,6±2,5\*# | 47,9±3,8\* | 32,2±2,6 |
| ТІМП-4 на 1-2 добу, пг/мл | 1518±136\* | 1540±113\* | 1269±75 |
| Тн С на 1-2 добу, нг/мл | 18,64±1,28 | 20,12±1,48\* | 14,93±0,97 |

Примітка. n – кiлькiсть обстежених осiб, M±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, HbA1с – глікозильований гемоглобін, ММП-13 – металопротеїназа-13, ТІМП-4 – тканинний інгібітор металопротеїнази - 4, Тн С – тенасцин С, \* – p ˂ 0,05 при порівнянні хворих з контрольною групою, # - p ˂ 0,05 при порівнянні хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу.

Дослідження вмісту ММП-13 у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу довело наявність відмінностей при співставленні з контрольною групою. Виявлено зростання ММП-13 у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 94% та на 48% без ЦД 2-го типу при порівняні з групою контролю (p˂0,05). Рівень ТІМП-4 на 1-2 добу був суттєво вищим у хворих на ГІМ на 19% за наявності ЦД 2-го типу та на 21% без ЦД 2-го типу при зіставленні з контрольною групою (p˂0,05). Вміст тенасцину С, рівень означеного маркера достовірно підвищувався у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу на 34% порівняно з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу тенасцинемія виявила тенденцію до зростання, що не відповідала рівню вірогідності (p=0,07).

Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу засвідчило, що при ЦД 2-го типу рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну достовірно підвищувався на 81% і 23% відповідно (p˂0,05). Визначено зміни міжклітинного матриксу у хворих на ГІМ з та без ЦД 2-го типу (рис. 4.1.). 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, тенасцину С вірогідних відмінностей не виявлено при зіставленні хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу (p˃0,05) [42; 51; 52]. Тобто наявність ЦД 2-го типу асоціюється із гіперактивністю ММП-13, що переважає за ступенем виразності компоненти екстрацелюлярного матриксу з антагоністичними до деградації властивостями, а саме ТІМП-4 та тенасцин С. Згідно з літературними джерелами у хворих на ГІМ вміст ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С на 1-7 добу залишається підвищеним, а потім рівень ММП-13 поступово знижується, а рівень тенасцину С залишається підвищеним [6; 8].

Таким чином, виявлені зміни демонструють метаболічні та гуморальні порушення у пацієнтів на ГІМ на тлі порушень вуглеводного обміну.

**Рис. 4.1. Показники ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С у хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу**

Дослідження ліпідного спектра [41; 57] у хворих з ГІМ за наявності ЦД 2-го типу довело наявність відмінностей при співставленні з контрольною групою (табл. 4.2.). Виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 30% порівняно з групою контролю (p˂0,05). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 52% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ в основній групі зростав на 57%, рівень ХСЛПДНЩ на 50%, КА на 91% порівняно з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 15% у порівнянні з групою контроля (p˂0,05).

Таблиця 4.2.

**Визначення ліпідного спектра у хворих на ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГІМ таЦД 2 типу (n=70)M±m | Хворі на ГІМ безЦД 2 типу (n=40)M±m | Контрольна група(n=20)M±m |
| ЗХС (ммоль/л) | 4,98±0,51\* | 4,99±0,99\* | 3,81±0,31 |
| ХС ЛПВЩ (ммоль/л) | 1,110±0,559\* | 1,148±1,060\* | 1,296±0,023 |
| Тригліцериди (ммоль/л) | 1,958±0,546\* | 1,821±1,046\* | 1,283±0,055 |
| ХС ЛПНЩ (ммоль/л) | 2,909±0,539\* | 2,800±1,028\* | 1,850±0,299 |
| ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,861±0,569\* | 0,834±1,073\* | 0,574±0,024 |
| Коефіцієнт атерогенності (ум.од.) | 3,60±0,54\* | 3,41±1,02\* | 1,88±0,25 |

Примітка. n – кiлькiсть обстежених осiб, М±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, \* – p ˂ 0,05 при порівнянні хворих з контрольною групою.

Порівняння показників ліпідного обміну у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило, що рівень ЗХС достовірно зростав на 30% порівняно з групою контролю (p˂0,05). Виявлено вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів у хворих на ГІМ на 41% за відсутності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ у групі співставлення зростав на 51%, рівень ХСЛПДНЩ на 45%, КА – на 81% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 12% порівняно з групою контроля (p˂0,05).

Було розподілено хворих на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу, котрим проведено коронарографію. Хворі на ГІМ з ЦД 2 типу склали 12 осіб, а хворі на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу – 16 осіб. Аналіз ангіографічних показників, що характеризують, з одного боку, ступінь стенозування коронарних артерій, а з іншого – поширеність ураження коронарного судинного русла у пацієнтів основної і порівняльної груп виявив дві різноспрямовані тенденції.

На основі аналізу дослідження з’ясовано, що в основній та порівняльній групах спостерігалося ураження передньої низхідної артерії лівої коронарної артерії (табл.4.3.). Згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке ураження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу визначено тенденцію до вищого сумарного ступеня враження коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але ця різниця не сягнула статистичної значимості (р>0,05). Загальна кількість уражених артерій у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю ЦД 2-го типу суттєво не відрізнялася (p>0,05). Слід зазначити, що у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу переважали атеросклеротичне ураження та стеноз коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2-го типу (p<0,05). Зауважимо, що субоклюзія та оклюзія коронарних артерій спостерігалися частіше у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але різниця не мала достовірної значимості (p>0,05). При ЦД 2-го типу відсоток хворих з субоклюзією та оклюзією коронарних артерій перевищував такий у хворих без ЦД 2-го типу за умов відповідної кількості уражених артерій.

Таблиця 4.3.

**Ангіографічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2-го типу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу(n=12)M±m, % | Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу(n=16)M±m, % |
| Кількість вражених артерій, %12більше 3 | 1 (8,33)1 (8,33)10 (83,34) | 1 (6,25)1 (6,25)14 (87,50) |
| Загальна кількість уражених артерій | 49 | 96 |
| Атеросклеротичне враження артерій | 1 (2,04) | 40 (41,67)\* |
| Стеноз артерій | 23 (46,94) | 36 (37,50)\* |
| Субоклюзія артерій | 15 (30,61) | 12 (12,50) |
| Оклюзія артерій | 10 (20,41) | 8 (8,33) |
| Сумарне враження коронарних артерій по шкалі Syntax, % | 22,04±2,91 | 21,09±1,79 |
| Ураження артерій, %* ПНА ЛКА
* ПКА
* ОА
 | 83,348,338,33 | 68,7531,25– |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з групою хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю та відсутністю цукрового діабету 2-го типу, ПНА ЛКА – передня низхідна артерія лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія; ОА – обвідна артерія

Було проаналізовано показники вуглеводного (рис. 4.2.) та ліпідного обмінів у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу після проведення коронарографії (рис.4.3. та рис. 4.4.). Згідно з отриманими даними у хворих на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу відбувається зростання глюкози порівняно з контрольною групою (p<0,05). Слід зазначити, що рівень глікозильованого гемоглобіну підвищувався у групі хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з групою контролю (p<0,05).

**Рис. 4.2. Показники вуглеводного обміну в групах хворих з проведеною коронарографією**

У дослідженні (рис. 4.3.) виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 28% порівняно з групою контролю (p˂0,05). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вище у хворих на ГІМ на 53% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХС ЛПНЩ в основній групі зростав на 49%, рівень ХС ЛПДНЩ – на 47%, КА – на 98% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 18% у порівнянні з групою контроля (p˂0,05).

**Рис. 4.3. Показники ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу з проведеною коронарографією**

Порівняння показників ліпідного обміну (рис.4.4.) у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило, що рівень ЗХС достовірно зростав на 28% у порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів спостерігалося у хворих на ГІМ на 43% за відсутності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ у групі співставлення зростав на 31%, рівень ХСЛПДНЩ – на 50%, КА – на 80% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 14% у порівнянні з групою контроля (p˂0,05).

**Рис. 4.4. Показники ліпідного обміну у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу з проведеною коронарографією**

Таким чином, збільшення матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу свідчить про гіперактивність системи міжклітинного матриксу, що може впливати на перебіг ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу. Атерогенна перебудова ліпідограми в умовах гіперактивності компонентів позаклітинного матриксу може спричинити нестабільність атеросклеротичної бляшки, наслідком чого може бути розвиток ГІМ. Підтвердженням цього є зростання атерогенних показників у хворих з проведеною коронарографією на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу.

**РОЗДІЛ 5**

 **КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ’ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ПАРАМЕТРІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, КОРОНАРОГРАФІЇ ТА КОМПОНЕНТАМИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

З метою аналізу зв’язків використовували кореляційний аналіз у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу (табл.5.1.) між ММП-13 на 1-2 добу та глюкозою крові – (r=0,36; p˂0,05) та глікозильованим гемоглобіном – (r=0,42; p˂0,05). Визначено кореляційні взаємозв'язки між ТІМП-4 на 1-2 добу та глюкозою (r=0,22; p$<$0,05). Кореляційний аналіз засвідчив наявність зворотного зв'язку між рівнем тенасцину С на 1-2 добу та глікозильованим гемоглобіном (r=-0,28; p˂0,05), та глюкозою на 1-2 добу – (r=-0,24; p˂0,05) [53; 56]. Тобто у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу виявлено підвищення ММП-13, що свідчить на користь індукції активності системи позаклітинного матриксу в умовах гіперглікемії.

Табл. 5.1.

**Кореляційні зв’язки між вуглеводним обміном та компонентами позаклітинного матриксу у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Глюкоза,ммоль/л | Глікозильований гемоглобін, % | Р |
| ММП-13, пг/мл | 0,36 | 0,42 | р<0,05 |
| ТІМП-4, пг/мл | 0,22 | 0,1 | р>0,05 |
| Тенасцин С, нг/мл | -0,28 | -0,24 | р<0,05 |

Було виявлено кореляційний зв’язок між тенасцином С та тропоніном I у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Результати дослідження наведено на рис. 5.2. та рис. 5.3.

Визначено кореляційний зв’язок між тенасцином С й тропоніном I. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 5.2.) наявний негативний зв’язок між тенасцином С і тропоніном I (r=-0,31; p<0,05), натомість у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (рис. 5.3.) спостерігали прямий зв’язок (r=0,32; p<0,05) [39].

**Рис. 5.2. Взаємозв’язок між тенасцином С і тропоніном I у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Не було знайдено кореляційних взаємозв’язків між параметрами геометрії міокарда лівого шлуночка і показниками вуглеводного і ліпідного

**Рис. 5.3. Взаємозв’язок між тенасцином С і тропоніном I у хворих на гострий інфаркт міокарда**

Тобто (за умов відсутності метаболічних порушень у вигляді ЦД 2-го типу при ГІМ) наявність зростання тенасцинемії у зв’язку з гіпертропонінемією з урахуванням позитивних ефектів на міжклітинний матрикс, можливо, свідчить про адаптивні реакції. На відміну від групи порівняння, у хворих на ЦД 2 типу зворотній характер зв’язків призводить до виснаження ефектів тенасцинемії.

У результаті дослідження (рис.5.4. та рис. 5.5.) визначено кореляційний зв’язок між ліпідним спектром та ступенем тяжкості враження коронарних артерій (шкала Syntax). У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається достовірний прямий зв'язок між ЗХС – (r=0,54; p<0,05); тригліцеридами – (r=0,57; p<0,05) та тяжкістю враження коронарних артерій. У хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу виявлена пряма достовірна залежність між тригліцеридами – (r=0,61; p<0,05); ХС ЛПДНЩ – (r=0,54; p<0,05) та кількістю уражених артерій.

Тяжкість ураження коронарних артерій

r=0,54; p<0,05

r=0,57; p<0,05

**Рис. 5.4. Взаємозв’язок між ураженням коронарних артерій і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

Аналіз результатів компонентів міжклітинного матриксу засвідчив кореляційний зв’язок між ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С та ліпідним обміном. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу виявлено достовірний зв'язок між ХС ЛПВЩ – r=-0,31 (p<0,05) та ММП-13; між КА – r=0,31 та ММП-13 (p<0,05), що може свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в коронарній артерії та виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається прямий зв'язок між ТІМП-4 та ХС ЛПНЩ – r=0,59 (p<0,05).

ТГ, ммоль/л

ХС ЛПДНЩ, ммоль/л

Кількість уражених коронарних артерій

r=0,61; p<0,05

r=0,54; p<0,05

**Рис. 5.5. Взаємозв’язок між ураженням коронарних артерій і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу**

Відміним є те, що у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу існує негативний зв'язок між тенасцином С та ХС ЛПДНЩ – r=-0,62 (p<0,05). Отже, в результаті дослідження виявлено кореляційні зв’язки у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу між ТІМП-4, тенасцину С та ХС ЛПДНЩ, що свідчить про гіперактивність системи компонентів міжклітинного матриксу та зміни ліпідного обміну.

r=0,31

r=-0,31

ММП-13, пг/мл

р<0,05

р<0,05

**Рис. 5.6. Взаємозв’язок між ММП-13 і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

**ХС ЛПДНЩ, ммоль/л**

**ТІМП-4, пг/мл**

**Тенасцин С, нг/мл**

Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу

Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу

**ХС ЛПНЩ, ммоль/л**

r=0,59; p<0,05

r=-0,62; p<0,05

**Рис. 5.7. Взаємозв’язок між ТІМП-4, тенасцином С і ХС ЛПДНЩ у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу**

З метою аналізу зв’язків використано кореляцію у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу між ММП-13 на 1-2 добу, ТІМП-4 на 1-2 добу, тенасцином С на 1-2 добу та показниками кардіогемодинаміки. Визначено прямі кореляційні зв’язки між ММП-13 та КДО (r=0,57, p˂0,05); КСО (r=0,55, p˂0,05), КДР (r=0,61, p˂0,05), КСР (r=0,56, p˂0,05), УО (r=0,47, p˂0,05), ТМШП (r=0,37, p˂0,05), ІММЛШ (r=0,43, p˂0,05), ММЛШ (r=0,53, p˂0,05), ВТЗСЛШ (r=0,62, p˂0,05). Результати представлено у рис. 5.8.

р<0,05

**Рис. 5.8. Взаємозв’язок між ММП-13 і параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого зв’язку між рівнем ТІМП-4 та ТМШП (r=0,38; p˂0,05). Визначено прямий кореляційний зв’язок між тенасцином С на 1-2 добу й УО (r=0,58; p˂0,05) (рис.5.9.).

**Тенасцин С**

**ТІМП-4**

**ТМШП**

**УО**

r=0,38; p˂0,05

r=0,58; p˂0,05

**Рис. 5.9. Взаємозв’язок між ТІМП-4, тенасцином С і параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається підвищення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, що свідчить про індукцію активності системи позаклітинного матриксу. За наявності ЦД 2-го типу збільшувалися параметри кардіогемодинаміки завдяки КДО, КСО, КДР, КСР у хворих на ГІМ пропорційно високої активності ММП-13. Отримані результати не суперечать науковим даним [1], згідно з якими відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР, що супроводжується підвищенням матриксних металопротеїназ. У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається зростання ТІМП-4 паралельно зі збільшенням матриксної металопротеїнази-13, що свідчить про компенсаторну реакцію тканинних інгібіторів металопротеїназ. Результати дослідження доводять, що наявність ЦД 2-го типу пов’язана з компенсаторною роботою ТІМП-4 в разі не виявлення у тенасцина С у хворих на ГІМ.

Таким чином, систему міжклітинного матриксу: а саме показників: ММП-13, ТІМП-4, тенасцин С можна розглядати як універсальну ланку патогенезу, що об’єднує імунозапальні порушення, гіперглікемію та судинні ускладнення ЦД 2-го типу.

**РОЗДІЛ 6**

 **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО**

**ВІД ОБРАНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ**

Основну групу склали хворі на ГІМ та ЦД 2-го типу (70 осіб), яку поділено на 2 підгрупи згідно з лікуванням: основна група – перша підгрупа з перкутанним втручанням – 15 хворих, серед них – 8 чоловіків та 7 жінок віком 61,8±3,6 років; друга підгрупа – 55 осіб, серед них – 47 чоловіки та 8 жінок віком 65,3±1,7 років. Пацієнтам, котрі ввійшли до першої підгрупи було проведено стентування. Друга підгрупа отримувала тромболітичну терапію. Порівняльну групу склали 40 осіб, яких також поділили на підгрупи згідно з підходами до лікування, а саме: 3 підгрупа (20 осіб) з перкутанним втручанням, серед них 18 чоловіків та 2 жінок віком 56,5±4,7 років та 4 підгрупа (20 осіб) – 14 чоловіків та 6 жінок віком 64,5±1,8 років. Третій підгрупі проведено стентування. Четверта група отримувала тромболітичну терапію. Обидві групи були рівні за демографічними і вихідними даними (табл.6.1). Дизайн дослідження складав спостереження за хворими на 1-2 добу, 10-14 добу та через 3 місяці. Тривалість спостереження склала 2,5-3 місяці (у середньому 89-93 днів). Клінічний стан оцінювався протягом усього періоду спостереження, дані додаткових досліджень – у перші 1-2 доби, 10-14 добу перебування в стаціонарі.

Динаміка рівнів показників міжклітинного матриксу [58; 59] на 10-14 добу (табл.6.2) довела, що в першій підгрупі рівень ММП-13 зменшився на 35% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0424); рівень ТІМП-4 збільшився на 30% при порівнянні з вмістом ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0019); вміст тенасцину С збільшився на 25% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0080). Вміст глюкози на 10-14 добу зменшився на 33% порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу (р=0,0273).

 Таблиця 6.1.

**Клінічна характеристика хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу у підгрупах співставлення (n, M±m, %)**

| Показник | Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу(n=70) | Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу(n=40) |
| --- | --- | --- |
| 1 підгрупаn=15 | 2 підгрупаn=55 | 3 підгрупаn=20 | 4 підгрупа n=20 |
| Вік, років | 61,8±3,6 | 65,3±3,0 | 56,5±5,6 | 64,5±7,1 |
| Стать: чоловіча/жіноча, % | 53/47 | 85/15 | 90/10 | 70/30 |
| Артеріальна гіпертензія | 93% | 60% | 90% | 90% |
| Постінфарктний кардіосклероз | 13% | 31% | 5% | 5% |
| ХСН до ГІМІІ ФКІІІ ФК | 87%87%- | 93%84%9% | 10%70%- | 10%90%20% |
| Фібриляція передсердь | 6 % | 14% | 5% | 10% |
| Локалізація ГІМ:ПереднійЗадній | 53%47% | 51%27% | 55%45% | 65%35% |
| Фракція викиду, % | 38,8±3,1 | 33,0±2,3 | 43,6±4,2 | 31,4±5,7 |
| Перкутанне втручання | 100% | - | 100% | - |
| Лікування:тромболізизантикоагулянтиаспіринклопідогрельтикагрелорнітрати, в/в інфузіяінгібітори АПФстатинипетлевідіуретики (фуросемід)антагоністи альдостерону (спіронолактон)бета-адреноблокаториантиаритмічні засоби | 53%60 %100%100%40%80%80%86%100%93%87%7% | 42%64%95%95%33%90%90%96%100%97%27%7% | 35%55%95%95%45%75%95%95%90%60%95%5% | 45%95%95%95%35%85%90%90%80%90%90%10% |

Примітка: жодної достовірної різниці при порівнянні обох груп не виявлено.

У другій підгрупі вміст ММП-13 навпаки збільшився на 20% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0001); рівень ТІМП-4 збільшився на 34% при порівнянні з вмістом ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С зменшився на 29% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0001). Вміст глюкози на 10-14 добу зменшився на 26% порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу (р=0,0011).

Тобто в групі хворих на ГІМ після перкутанного втручання за наявності ЦД 2-го типу, спостерігалося знищення активності маркера деградації колагену ММП-13, а у хворих без стентування отримано протилежні результати у вигляді зростання вмісту компонентів міжклітинного матриксу завдяки ММП-13. Що стосується параметрів системи екстрацелюлярного матриксу, зокрема ТІМП-4 та тенасцину С, які володіють антагоністичними властивостями щодо ММП-13, їх активність збільшувалася у хворих за коморбітності ГІМ та ЦД 2-го типу за умов перкутанного втручання. На відміну від вищезазначеної групи у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу, які не зазнавали перкутанного втручання, виявлено інші результати у вигляді зменшення рівнів тенасцину С на тлі зростання ТІМП-4.

У порівняльній групі динаміка показників міжклітинного матриксу на 10-14 добу засвідчила, що вміст ММП-13 у третій підгрупі зменшився на 28% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0096); вміст ТІМП-4 збільшився на 71% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С збільшився на 51% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0011). В четвертій підгрупі вміст ММП-13 в третій підгрупі зменшився на 18% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0042); вміст ТІМП-4 збільшився на 38% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С збільшився на 29% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0001). Вміст глюкози на 10-14 добу порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу не мав значення достовірності (р˃0.05).

Отримані результати свідчать про зниження активності ММП-13 у хворих на ГІМ як за умов перкутанного втручання, так і за його відсутності, а також зростання ТІМП-4 та тенасцину С, проте виявляється нерівномірне зростання даних компонентів. У разі перкутанного втручання у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу ступінь виразності збільшення вмісту вищезазначених параметрів був вищим.

При об’єднанні хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу в динаміці на 10-14 добу виявлено, що після стентування вміст ТІМП-4 збільшився на 33% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001) та вміст тенасцину С зменшився на 18% порівняно з рівнем тенасцину С на 1-2 добу (р=0,0093). Вміст ММП-13 не мав значення достовірності (р˃0,05). У хворих з базисною терапією рівень ММП-13 зменшився на 23% порівняно з 1-2 добою (р=0,0009); вміст ТІМП-4 збільшився на 53% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001), а вміст тенасцину С навпаки збільшився на 38 % порівняно з 1 -2 добою (р=0,0001).

На основі порівняння хворих з ГІМ з та без ЦД 2-го типу з стентуванням визначено зниження тенасцину С, а у хворих з базисною терапією – зростання. Що стосується ТІМП-4, то рівень цього параметра зростав у хворих обох груп.

Динаміка параметрів кардіогемодинаміки на 10-14 добу порівняно з 1-2 добою (табл.6.3) засвідчила, що в першій підгрупі зменшилися показники: АТ сист. на 14% (р=0,0503); КДО – на 18% (р=0,0505); КДР – на 10% (р=0,0193); КСР – на 10% (р=0,0497); індекс маси міокарда ЛШ – на 60% (р=0,0001); ММЛШ – на 17% (р=0,0102). Показники ФВ та ВТ ЗЛШ навпаки збільшилися на 31% (р=0,0102) та 12% (р=0,0443). У другій підгрупі зменшилися показники: ЧСС – на 14% (р=0,0047); пульс – на 11% (р=0,0029); АТ сист. на 13% (р=0,0001); АТ діаст. – на 4% (р=0,0376); КДО – на 20% (р=0,0002); КСО – на 35% (р=0,0001); КДР – на 9% (р=0,0001); КСР – на 9% (р=0,0004); індекс маси міокарда ЛШ – на 62% (р=0,0001); ММЛШ – на 15% (р=0,0019). Показники ФВ та ВТ ЗЛШ навпаки збільшилися на 30% (р=0,0001) та 13% (р=0,0001).

В третій підгрупі зменшилися показники: АТ сист. на 11% (р=0,0453); КСО – на 22 % (р=0,0423); КСР – на 9% (р=0,0318); індекс маси міокарда ЛШ – на 55% (р=0,0001). Показники ФВ та УО навпаки збільшилися на 23% (р=0,0012) та 8% (р=0,0327). У четвертій підгрупі зменшилися показники: ЧСС – на 14% (р=0,0297); пульс – на 13% (р=0,0287); АТ сист. на 12% (р=0,0077); АТ діаст. – на 7% (р=0,0280); КСО – на 24% (р=0,0070); КДР – на 5% (р=0,0184); КСР – на 9% (р=0,0004); індекс маси міокарда ЛШ – на 55% (р=0,0001). Показники ФВ, ВТ ЗЛШ, УО навпаки збільшилися на 30% (р=0,0001); 5% (р=0,0024); 34 % (р=0,0001).

При об’єднанні хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу в динаміці на 10-14 добу виявлено, що після стентування зменшилися показники: ЧСС – на 11% (р=0,0042); пульс – на 9% (р=0,0001); АТ сист. на 13% (р=0,0001); АТ діаст. – на 4% (р=0,0248); КДО – на 19% (р=0,0001); КСО – на 33% (р=0,0001); КДР – на 10% (р=0,0001); КСР – на 10% (р=0,0001); індекс маси міокарда ЛШ – на 61% (р=0,0001); ММЛШ – на 16% (р=0,0001). Навпаки показники ФВ та ВТ ЗЛШ збільшилися на 31% (р=0,0001) та 13% (р=0,0001). У хворих з базисною терапією зменшились показники: ЧСС – на 11% (р=0,0151); пульс – на 11% (р=0,0142); АТ сист. – на 12% (р=0,0345); АТ діаст. – на 7% (р=0,0038); КСО – на 23% (р=0,0001); КСР – на 6% (р=0,0006); індекс маси міокарда ЛШ – на 60% (р=0,0001); ММЛШ – на 10% (р=0,0345). Навпаки показники ФВ та УО збільшилися на 26% (р=0,0001) та 21% (р=0,0009).

Використання обох схем терапії асоціюється з позитивною динамікою параметрів структурно-функціонального стану міокарда завдяки зменшенню об’єму та розмірів порожнини ЛШ на тлі зростання контрактильності.

Таблиця 6.2.

**Визначення показників міжклітинного матриксу, вуглеводного обміну, параметрів кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу в динаміці лікування**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  Показник  Групи | ЧСС (ударів за хвилину) | Пульс (ударів за хвилину) | АТ сист. (мм рт. ст.) | АТ діаст. (мм рт. ст.) | КДО (мл) | КСО (мл) | КДР (см) | КСР (см) | УО (мл) |
| Група 1 на 1-2 добу  | 76,7±3,0 | 74,5±3,3 | 145,0±6,0 | 84,2±1,5 | 154,7±15,6 | 87,8±13,9 | 5,54±0,25 | 4,26±0,30 | 66,5±6,8 |
| Група 1 на 10-14 добу | 76,0±3,0р=0,6220 | 74,5±3,3р=0,6220 | 125,0±2,9\*р=0,0503 | 82,5±2,5р=0,3910 | 127,7±11,1\*р=0,0505 | 64,9±5,2р=0,0880 | 5,01±0,26\*р=0,0193 | 3,84±0,30\*р=0,0497 | 64,8±5,9р=0,7865 |
| Підгрупа 2на 1-2 добу | 84,8±4,1 | 81,8±3,4 | 146,3±4,5 | 83,9±1,7 | 148,0±10,3 | 102,6±8,7 | 5,37±0,17 | 4,52±0,17 | 47,3±2,8 |
| Підгрупа 2 на 10-14 добу | 73,7±3,0\*\*р=0,0047 | 73,4±2,8\*\*р=0,0029 | 127,6±3,0\*\*\*р=0,0001 | 80,8±1,4\*р=0,0376 | 119,0±5,6\*\*р=0,0002 | 66,8±3,9\*\*\*р=0,0001 | 4,90±0,13\*\*\*р=0,0001 | 4,12±0,16\*\*р=0,0004 | 50,6±2,3р=0,1593 |
| Підгрупа 3 на 1-2 добу | 74,4±2,2 | 74,4±2,2 | 138,8±3,1 | 82,8±1,4 | 127,6±10,1 | 73,3±6,9 | 5,04±0,21 | 4,04±0,15 | 54,1±4,3 |
| Підгрупа 3 на10-14 добу | 69,0±3,2р=0,2954 | 69,0±3,2р=0,2954 | 124,3±3,0\*р=0,0453 | 78,6±1,4р=0,0633 | 114,7±4,2р=0,2296 | 57,5±2,6\*р=0,0423 | 4,93±0,09р=0,5518 | 3,70±0,15\*р=0,0318 | 58,8±3,6\*р=0,0327 |
| Підгрупа 4 на 1-2 добу | 79,7±4,8 | 79,0±4,5 | 134,3±4,5 | 81,5±2,2 | 140,2±14,2 | 97,2±11,0 | 5,14±0,21 | 4,43±0,23 | 39±3,3 |
| Група 4 на 10-14 добу | 68,8±1,7\*р=0,0297 | 68,8±1,7\*р=0,0287 | 119,4±2,2\*\*р=0,0077 | 76,5±1,2\*р=0,0280 | 126,8±9,5р=0,2282 | 74,1±6,8\*\*р=0,0070 | 4,93±0,16\*р=0,0184 | 4,32±0,24р=0,2115 | 52,6±2,9\*\*\*р=0,0001 |
| Підгрупа 1+3 на 1-2 добу | 82,6±3,1 | 80,3±2,6 | 145,9±3,6 | 84,0±1,3 | 149,8±8,5 | 98,5±7,4 | 5,42±0,14 | 4,45±0,15 | 52,7±3,0 |
| Підрупа 1+3 на 10-14 добу | 73,8±2,6\*\*р=0,0042 | 73,5±2,5\*\*р=0,0033 | 127,2±2,6\*\*\*р=0,0001 | 81,0±1,3\*р=0,0248 | 121,5±5,1\*\*\*р=0,0001 | 66,3±3,1\*\*\*р=0,0001 | 4,93±0,12\*\*\*р=0,0001 | 4,04±0,14\*\*\*р=0,0001 | 54,8±2,6р=0,4419 |
| Підгрупа 2+4 на 1-2 добу | 77,3±2,8 | 76,9±2,7 | 136,3±2,8 | 82,1±1,4 | 134,6±9,0 | 86,6±7,0 | 5,10±0,14 | 4,26±0,14 | 45,7±2,9 |
| Підгрупа 2+4 на 10-14 добу | 68,9±1,5\*р=0,0151 | 68,9±1,5\*р=0,0142 | 120,8±1,8\*\*р=0,0006 | 77,1±0,9\*\*р=0,0038 | 121,4±5,6р=0,0846 | 66,7±4,2\*\*р=0,0006 | 4,93±0,10р=0,0805 | 4,04±0,15\*р=0,0125 | 55,3±2,3\*\*р=0,0009 |

**Продовження табл. 6.2.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ФВ (%) | Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²) | ММЛШ (г) | ВТ ЗСЛШ, ум.од. | ММП-13, пг/мл | ТІМП-4пг/мл | Тенасцин С, нг/мл | Глюкоза крові (ммоль/л) |
| Підгрупа 1 на 1-2 добу  | 38,2±3,1 | 168,6±14,0 | 315,7±26,6 | 0,469±0,019 | 57,9±10,9 | 1540±107 | 14,6±0,5 | 10,50±1,20 |
| Підгрупа 1 на 10-14 добу | 50,3±1,2\*\*р=0,0023 | 68,7±6,1\*\*\*р=0,0001 | 264,2±21,4\*р=0,0102 | 0,529±0,032\*р=0,0443 | 38,1±5,8\*р=0,0424 | 2007±191\*\*р=0,0019 | 18,3±0,8\*\*р=0,0080 | 7,05±0,56\*р=0,0273 |
| Підгрупа 2 на 1-2 добу | 33,0±1,5 | 154,5±8,3 | 285,1±14,6 | 0,476±0,016 | 36,9±1,2 | 1424±54 | 21,0±1,7 | 9,69±0,66 |
| Підгрупа 2 на 10-14 добу | 43,2±1,2\*\*\*р=0,0001 | 59,1±2,2\*\*\*р=0,0001 | 242,8±8,5\*\*р=0,0019 | 0,540±0,014\*\*\*р=0,0001 | 44,4±1,7\*\*\*р=0,0001 | 1916±100\*\*\*р=0,0001 | 15,0±0,8\*\*\*р=0,0001 | 7,19±0,34\*\*р=0,0011 |
| Підгрупа 3 на 1-2 добу | 43,6±2,0 | 144,2±11,3 | 273,5±23,5 | 0,531±0,024 | 49,0±5,8 | 1433±50 | 17,9±1,7 | 5,83±0,32 |
| Підгрупа 3 на 10-14 добу | 53,4±2,0\*\*р=0,0012 | 51,7±3,4\*\*\*р=0,0001 | 229,0±15,8р=0,0601 | 0,458±0,024р=0,0516 | 35,3±4,0\*\*р=0,0096 | 2457±102\*\*\*р=0,0001 | 27,1±2,5\*\*р=0,0011 | 4,69±0,26р=0,5135 |
| Підгрупа 4 на 1-2 добу | 32,1±2,2 | 137,9±9,2 | 262,1±17,7 | 0,507±0,021 | 45,1±4,1 | 1504±88 | 18,9±1,3 | 5,07±0,38 |
| Підгрупа 4 на 10-14 добу | 42,0±1,4\*\*\*р=0,0001 | 62,1±2,9\*\*\*р=0,0001 | 251,5±12,9р=0,3495 | 0,537±0,019\*\*р=0,0024 | 37,3±1,3\*\*р=0,0042 | 2087±110\*\*\*р=0,0001 | 24,5±1,0\*\*\*р=0,0001 | 4,87±0,13р=0,6183 |
| Підгрупа 1+3 на 1-2 добу | 34,5±1,4 | 158,5±7,1 | 293,6±12,9 | 0,474±0,013 | 42,6±3,3 | 1456±49 | 19,3±1,3 | 9,91±0,58 |
| Підгрупа 1+3 на 10-14 добу | 45,2±1,0\*\*\*р=0,0001 | 61,9±2,4\*\*\*р=0,0001 | 249,1±8,7\*\*\*р=0,0001 | 0,537±0,013\*\*\*р=0,0001 | 42,6±2,0р=0,9263 | 1942±89\*\*\*р=0,0001 | 15,9±0,7\*\*р=0,0093 | 7,17±0,30\*\*р=0,0005 |
| Підгрупа 2+4 на 1-2 добу | 37,2±1,8 | 140,7±7,1 | 267,2±14,2 | 0,518±0,016 | 46,9±3,4 | 1473±53 | 18,5±1,0 | 5,41±0,26 |
| Підгрупа 2+4 на 10-14 добу | 47,0±1,5\*\*\*р=0,0001 | 57,5±2,4\*\*\*р=0,0001 | 241,5±10,1\*р=0,0345 | 0,502±0,016р=0,3810 | 36,4±1,9\*\*р=0,0009 | 2250±82\*\*\*р=0,0001 | 25,7±1,2\*\*\*р=0,0001 | 4,82±0,11р=0,4609 |

Примітка: розходження достовірні при порівнянні показників до й після лікування \* − р<0,05, \*\* − р<0,01, \*\*\* − р<0,001.

Таблиця 6.3.

**Порівняння показників міжклітинного матриксу, параметрів кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2-го типу по групам**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  Підгрупи Показник  | Підгрупа 1, n=15 | Підгрупа 2, n=55 | P |  Підгрупа 3, n=20 | Підгрупа 4, n=20 | Р |
| ЧСС (уд. за хв.) на 10-14 добу | 74,5±3,3 | 73,7±3,0 | 0,9117 | 69,0±3,2 | 68,8±1,7 | 0,9588 |
| Пульс (уд. за 1 хв.) на 10-14 добу | 74,5±3,3 | 73,4±2,8 | 0,8773 | 69,0±3,2 | 68,8±1,7 | 0,9588 |
| АТ сист. (мм рт. ст.) на 10-14 добу | 125,0±2,9 | 127,6±3,0 | 0,7390 | 124,3±3,0 | 119,4±2,2 | 0,2254 |
| АТ діаст. (мм рт. ст.) на 10-14 добу | 82,5±2,5 | 80,8±1,4 | 0,6476 | 78,6±1,4 | 76,5±1,2 | 0,3245 |
| КДО (мл) на 10-14 добу | 127,7±11,1 | 119,0±5,6 | 0,4453 | 114,7±4,2 | 126,8±9,5 | 0,2896 |
| КСО (мл) на 10-14 добу | 64,9±5,2 | 66,8±3,9 | 0,7841 | 57,5±2,6 | 74,1±6,8 | 0,0460\* |
| КДР (см) на 10-14 добу | 5,01±0,26 | 4,90±0,13 | 0,6657 | 4,93±0,09 | 4,93±0,16 | 0,9950 |
| КСР (см) на 10-14 добу | 3,8±0,3 | 4,1±0,2 | 0,3694 | 3,7±0,2 | 4,3±0,2 | 0,0464\* |
| УО (мл) на 10-14 добу | 64,8±5,9 | 50,6±2,3 | 0,0101\* | 58,8±3,6 | 52,6±2,9 | 0,1902 |
| ФВ (%) на 10-14 добу | 50,3±1,2 | 43,2±1,2 | 0,0013\*\* | 53,4±2,0 | 42,0±1,4 | 0,0001\*\*\* |
| ТЗСЛШ (см) на 10-14 добу | 1,29±0,01 | 1,30±0,00 | 0,3801 | 1,14±0,06 | 1,31±0,01 | 0,0043\*\* |
| ТМШП (см) на 10-14 добу | 1,25±0,02 | 1,20±0,00 | 0,0043\* | 1,44±0,25 | 1,21±0,01 | 0,3105 |
| Розмір ЛП (см) на 10-14 добу | 3,63±0,14 | 3,93±0,09 | 0,0819 | 3,64±0,12 | 3,73±0,11 | 0,6076 |
| Розмір аорти (см) на 10-14 добу | 3,07±0.11 | 3,42±0,07 | 0,0088\*\* | 3,25±0,05 | 3,42±0,09 | 0,1306 |
| Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²)на 10-14 добу | 68,7±6,1 | 57,9±2,1 | 0,0380\* | 51,7±3,4 | 62,1±2,9 | 0,0258\* |
| ММЛШ (г) на 10-14 добу | 264,2±21,4 | 242,8±8,5 | 0,2685 | 229,0±15,8 | 251,5±12,9 | 0,2731 |
| ВТ ЗСЛШ, ум.од. на 10-14 добу | 0,529±0,032 | 0,540±0,014 | 0,7089 | 0,458±0,024 | 0,537±0,019 | 0,0126\* |
| Глюкоза, ммоль/л на 10-14 добу | 7,05±0,56 | 7,19±0,34 | 0,8736 | 4,69±0,26 | 4,87±0,13 | 0,4746 |
| ММП-13, пг/мл на 10-14 добу | 38,1±5,8 | 44,4±1,7 | 0,1666 | 35,3±4,0 | 37,3±1,3 | 0,6197 |
| ТІМП-4, пг/мл на 10-14 добу | 2007±191 | 1916±100 | 0,6481 | 2457±102 | 2087±110 | 0,0220\* |
| Тенасцин С, нг/мл на 10-14 добу | 18,32±0,79 | 14,96±0,85 | 0,0260\* | 27,14±2,46 | 24,51±1,03 | 0,2941 |

**Продовження табл. 6.3.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  Підгрупи  Показник |  Підгрупи 1+2, n=70 | Підгрупи 3+4, n=40 | P |
| ЧСС (уд. за хв.) на 10-14 добу | 73,8±2,6 | 68,9±1,5 | 0,1187 |
| Пульс (уд. за 1 хв.) на 10-14 добу | 73,5±2,5 | 68,9±1,5 | 0,1340 |
| АТ сист. (мм рт. ст.) на 10-14 добу | 127,2±2,6 | 120,8±1,8 | 0,0588 |
| АТ діаст. (мм рт. ст.) на 10-14 добу | 81,0±1,3 | 77,1±0,9 | 0,0185\* |
| КДО (мл) на 10-14 добу | 121,5±5,1 | 121,4±5,6 | 0,9900 |
| КСО (мл) на 10-14 добу | 66,3±3,1 | 66,7±4,2 | 0,9297 |
| КДР (см) на 10-14 добу | 4,93±0,12 | 4,93±0,10 | 0,9933 |
| КСР (см) на 10-14 добу | 4,0±0,1 | 4,0±0,2 | 0,9899 |
| УО (мл) на 10-14 добу | 54,8±2,6 | 55,3±2,3 | 0,8689 |
| ФВ (%) на 10-14 добу | 45,2±1,0 | 47,0±1,5 | 0,3074 |
| ТЗСЛШ (см) на 10-14 добу | 1,30±0,00 | 1,23±0,03 | 0,0223\* |
| ТМШП (см) на 10-14 добу | 1,21±0,01 | 1,31±0,11 | 0,3531 |
| Розмір ЛП (см) на 10-14 добу | 3,84±0,08 | 3,69±0,08 | 0,1738 |
| Розмір аорти (см) на 10-14 добу | 3,31±0,06 | 3,34±0,06 | 0,7645 |
| Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²)на 10-14 добу | 61,9±2,4 | 57,5±2,4 | 0,1953 |
| ММЛШ (г) на 10-14 добу | 249,1±8,7 | 241,5±10,1 | 0,5685 |
| ВТ ЗСЛШ, ум.од. на 10-14 добу | 0,537±0,013 | 0,502±0,016 | 0,0936 |
| Глюкоза, ммоль/л на 10-14 добу | 7,17±0,30 | 4,82±0,11 | 0,0001\*\*\* |
| ММП-13, пг/мл на 10-14 добу | 42,6±2,0 | 36,4±1,9 | 0,0316\* |
| ТІМП-4, пг/мл на 10-14 добу | 1942±89 | 2250±82 | 0,0145\* |
| Тенасцин С, нг/мл на 10-14 добу | 15,90±0,68 | 25,67±1,23 | 0,0001\*\*\* |

Примітка: розходження достовірні при порівнянні показників до й після лікування \* − р<0,05, \*\* − р<0,01, \*\*\* − р<0,001.

При порівнянні першої та другої підгрупи на 10-14 добу виявлено достовірні значення, а саме: зменшення вмісту тенасцину С на 19% (р=0,0260); УО на 22% (р=0,0101); ФВ – на 15% (р=0,0013); ТМШП – на 4% (р=0,0043); ІММЛШ – 16% (р=0,0380). Порівняння між третьою та четвертою підгрупою засвідчило зменшення показників: ТІМП -4 – на 16% (р=0,0220); ФВ – 22% (р=0,0001) та збільшилися такі параметри: КСО – на 28% (р=0,0460); КСР – на 16% (р=0,0464); ТЗСЛШ – на 14% (р=0,0043) ІММЛШ – на 20% (р=0,0258) ВТЗСЛШ – на 17% (р=0,0126).

Використання перкутанного втручання асоціювалося із виразнішим ремоделюванням і зростанням ФВ як у хворих з ЦД 2-го типу, так і без нього.

У хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу визначено, що вміст ММП-13 збільшився на 17% (р=0,0316); рівень ТІМП-4 зменшився на 14% (р=0,0145) та тенасцину С – на 39% (р=0,0001).

Визначено кореляційний зв'язок у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу між ММП-13 на 10-14 добу та КСО. Р на 10-14 добу – r=-0,34;p˂0,05; між розміром лівого передсердя та Тн С - r=-0,36;p˂0,05.

Аналіз літературних даних [6] довів, що у хворих на ГІМ відбувається дилатація лівого шлуночка у зв’язку з деградацією колагену міокарда, яка асоціюється із збільшенням показників міжклітинного матриксу.

Відомо, що тенасцин С через стимуляції транскрипції ММП (особливо ММП-9) модулює процеси деградації колагенового матриксу, що асоціюється з високим ризиком виникнення підгострого розриву міокарда і прогресуванням дилатації. З іншого боку, висока експресія тенасцину С призводить до збільшення продукції міжклітинного матриксу міофібробластами, що може впливати на формування адекватного рубця, збільшення пасивно-еластичних якостей стінки лівого шлуночка та захист його від аневризматичної трансформації [144].

**РОЗДІЛ 7**

**СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОНЕНТІВ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ**

**7.1. Модель прогнозу прогресування систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

Метою побудови моделі було прогнозування зниженої фракції викиду (ФВ) у хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда із ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичної моделі розвитку систолічної дисфункції міокарда ЛШ використали метод логістичної регресії. На основі аналізу взаємозв’язку досліджуваних показників із бінарною змінною фракцією викиду (ФВ<40 – «1», ФВ≥40 – «0»), визначено коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого оцінювали ймовірність розвитку систолічної дисфункції міокарда ЛШ. При цьому застосування покрокового методу надало змоги виділити лише ті показники, котрі вірогідно пов'язані з прогнозованою величиною. Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square). Після відсівання менш значущих предикторів отримали набір із 4 змінних для пацієнтів на ГІМ і ЦД 2-го типу: артеріальний діастолічний тиск (АДд), тенасцин С, креатинін, індекс маси тіла (ІМТ). Якщо значення Р˃0,5, то хворого відносили до групи високого ризику розвитку систолічної дисфункції ЛШ; якщо значення Р˂0,5, хворого відносили до групи низького ризику розвитку систолічної дисфункції ЛШ.

На основі аналізу результатів дослідження з’ясовано, що вміст тенасцину С на 1–2 добу (табл. 7.1.) був вірогідно більшим на 34% (p˂0,05) у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу при порівнянні з контрольною групою. У хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу вміст тенасцину С був вищим за цей показник у контрольній групі на 14,9% (p=0,07). Рівень тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу був на 38% меншим, порівнюючи з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу (p˂0,05). Вміст тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу був більший на 71% на відміну від групи контролю (p˂0,05). Зважаючи на можливий вплив тенасцину С на систему позаклітинного матриксу [144], результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2-го типу асоціюється з виснаженням вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ.

Таблиця 7.1.

**Динаміка вмісту тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю чи відсутністю цукрового діабету 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники, одиниці вимірювання  | ГІМ з ЦД 2 типу (n=70 осіб) | ГІМ без ЦД 2 типу (n=40 осіб)  | Контрольна група(n=20 осіб) |
| М±m |
| Тн С на 1–2 добу, нг/мл | 18,64±1,28 | 20,12±1,48\* | 14,93±0,97 |
| Тн С на 10–14 добу, нг/мл | 15,90±1,34# | 25,67±1,92\* | 14,93±0,97 |

*Примітки:*n – кiлькiсть осiб, котрих обстежили; М±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення; Тн С – тенасцин С; \* – p ˂0,05 при порівнянні хворих із контрольною групою; # – p ˂0,05 при порівнянні хворих із ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу.

Згiдно з дизайном дослiдження [39; 48], передбачено можливiсть використання тенасцину С як предиктора розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГIМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC-кривої, тенасцин С виявив предикторні властивості щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу при його рівні˂15 нг/мл з урахуванням чутливості (72%) і специфічності (66%) (рис. 7.1., табл. 7.2.). Незалежною змінною є вміст тенасцину С, залежною – бінарна змінна, що має значення «1» при ФВ <40% і «0» при ФВ≥40%.

З метою збільшення чутливості та специфічності моделі до неї залучені показники: креатинін, ІМТ, АТд. Модель отримала високу чутливiсть (89%) i специфiчнiсть (78%), що дозволяє використовувати її для прогнозу розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу (рис. 7.2., табл. 7.3.).



*Примітки:* вісь *х* – специфічність, у %; вісь *у* – чутливість, у %.

 **Рис. 7.1. Прогностична цінність тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка**

Таблиця 7.2.

**Показники ROC-кривої для тенасцину С у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу**

|  |  |
| --- | --- |
| Змінна (величина) | Тенасцин С на 10-14 добу |
| Класифікація змінної (величини) | ФВ<40 |
| Площа під ROC-кривою (AUC) | 0,620 |
| Вірогідне значення– P (площа=0,5) | <0,001 |
| Чутливість, у % | 72 |
| Специфічність, у % | 66 |

*Примітки:*AUC (Area under the ROC curve) – шкала значень площі під кривою, котра засвідчує 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 зниженої ФВ у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу має вигляд:

Р=1/(1+EXP(0,083×АТд-0,456×ІМТ+0,285×TN-С-0,046×креатинін+6)),

де Р (шанс) – вірогідність ФВ<40%; АТд – діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; TN-С – концетрація тенасцину С на 10–14 добу, нг/мл; креатинін – вміст креатиніну, мкмоль/л.



*Примітки:* вісь *х* – специфічність, у %; вісь *у* – чутливість, у %.

**Рис. 7.2. Модель прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Таблиця 7.3.

**Показники ROC-кривої для моделі прогнозу розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу**

|  |  |
| --- | --- |
| Змінна (величина) | P |
| Класифікація змінної (величини) | ФВ<40 |
| Площа під ROC-кривою (AUC) | 0,883 |
| Вірогідне значення– P (площа=0,5) | <0,001 |
| Чутливість, у % | 89 |
| Специфічність, у % | 78 |

*Примітки:*AUC (Area under the ROC curve) – шкала значень площі під кривою, котра засвідчує про 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.

Відношення шансів OR (odds ratio) для тенасцину С становило OR – 5,6; ДІ 95% (1,3–19,8). Рівень значущості відмінності кривої від діагоналі p=0,25. Для моделі відношення шансів становило OR – 29,7; ДІ 95% (4,14–122); р<0,0001 (рис.7.3.).



**Рис. 7.3. Графічне зображення відношення шансів для уніваріантної та мультиваріантної моделей**

Нами було визначено точність, відношення шансів, довірчі інтервали для складових моделі у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (табл.7.4. і рис. 7.4.). Згідно з результатами дослідження визначено, що точність моделі становить 84%, прогностичність позитивного результату – 81% і прогностичність негативного результату – 87%.

Таблиця 7.4.

**Показники моделі прогнозу розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Точність, %** | **OR** | **-95%** | **95%** |
| ІМТ | 74 | 8 | 1.9 | 27 |
| АТд | 60 | 2 | 0,6 | 7,2 |
| Tн C | 75 | 5,6 | 1,3 | 19,8 |
| Креатинін | 68 | 4,7 | 1,1 | 17 |
| Модель | 84 | 29,7 | 4,1 | 122 |



**Рис. 7.4. Графічне зображення відношення шансів прогностичної моделі та її складових**

Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі доводить, що модель володіє прогностичними властивостями. На рис. 4 графічно зображено те, що чим далі від одиниці (зображено пунктирною лінією), тим вищими є прогностичні можливості моделі.

**7.2. Модель прогнозу гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

Метою побудови моделі було прогнозування розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу. Методом покрокової логістичної регресії, аналізуючи параметри ліпідного, вуглеводного обмінів, вік, матриксних металопротеїназ, тенасцину С тощо, виокремлено два показники, за якими можливо прогнозувати з достовірною точністю: тенасцин С та частоту дихальних рухів.

Результати дослідження свідчать, що зниження рівня тенасцина С більше ніж на 12% протягом спостереження (10-14 днів) супроводжується розвитком гострої серцевої недостатності, яка виявлена у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Отже, динаміку рівня тенасцина С (ΔTN-С), згідно з дизайном дослідження, проаналізовано щодо прогностичних властивостей.

На рис.7.5 та табл. 7.5. представлено результати аналізу, що свідчать про можливість використання тенасцину С як предиктора розвитку ГЛШН у хворих на ГIМ та ЦД 2-го типу (рис.1). За даними ROC-кривої (табл.7.6.), тенасцин С виявив предикторнi властивостi щодо розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу [149].

Площа під кривою (AUC) на рівні 0,725 надає змоги говорити про дуже добру якість результату [11]. Проте рівень чутливості 84% дещо перевищувала специфічність (63%). У зв’язку з цим здійснено пробу калькуляції моделі прогнозу розвитку ГЛШН з урахуванням ΔTN-С. Під час відбору показників прогностичною цінністю також володіла частота дихальних рухів (ЧДР). Отже, у моделі використано ΔTN-С та ЧДР.



Примітка: вісь *х* – специфічність, у %, вісь *у* – чутливість, у %.

**Рис. 7.5. Прогностична цінність тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Таблиця 7.5.

**Показники ROC-кривої для прогностичної цінності тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

|  |  |
| --- | --- |
| Змінна (величина) | ΔTN-C |
| Класифікація змінної (величини) | ГЛШН (Killip>1) |
| Площа під ROC кривою (AUC) | 0,725 |
| Достовірне значення - P (Площа=0,5) | 0,0044 |
| Чутливість, у % | 84 |
| Специфічність, у % | 63 |

Примітка: (Area under the ROC curve - AUC) – 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 розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу:

Р =1/(1+EXP(0,066× ΔTN-С -1,685×ЧДР+30,4))

де Р (шанс) – вірогідність Killip>1; ΔTN-С – різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР – частота дихальних рухів.

При значеннях Р>0,5 можливо прогнозуватирозвиток ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 2). Критерій $∆$ Тн С становив ≤-1.77.



Примітка: вісь *х* – специфічність, у %, вісь *у* – чутливість, у %.

**Рис. 7.6. Модель прогнозу розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу з урахуванням тенасцину С**

Поєднання в моделi рiвнiв тенасцину С та вищезазначеного показника засвідчило поліпшення специфічності та чутливості. Означена модель має високу чутливiсть (84%) i специфiчнiсть (83%), що дозволяє використовувати її для прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (табл.7.6.).

Було визначено точність, відношення шансів, довірчі інтервали для складових моделі у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 7.6.). Згідно з результатами дослідження, точність моделі становить 84%, прогностичність позитивного результату – 80% і прогностичність негативного результату – 87%.

Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі доводить, що модель володіє прогностичними властивостями. На рис. 7.7. графічно зображено те, що чим далі від одиниці (зображено пунктирною лінією), тим вищими є прогностичні можливості моделі.

Таблиця 7.6.

**Показники ROC-кривої моделі розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та**

**цукровий діабет 2-го типу з урахуванням вмісту тенасцину С**

|  |  |
| --- | --- |
| Змінна (величина) | Р |
| Класифікація змінної (величини) | ГЛШН (Killip>1) |
| Площа під ROC кривою (AUC) | 0,862 |
| Достовірне значення– P (Площа=0,5) | <0,0001 |
| Чутливість, у % | 84 |
| Специфічність, у % | 83 |

Примітка: (Area under the ROC curve - AUC) – 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.



**Рис. 7.7. Графічне зображення відношення шансів прогностичної моделі та її складових**

Прикладом використання прогностичної цінності є такий клінічний випадок: хворий Г., 65 років, перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ ХМКЛ № 27 з 18.04.15 р. по 03.05.15 р.

Хворий потрапив до лікарні зі скаргами на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в ліву руку, тривалістю понад 20 хвилин, яка виникла близько 19:00 16.04.15 р., що супроводжувалася почуттям нестачі повітря, різкою загальною слабкістю. Задишка не турбувала.

Із *анамнезу хвороби*: Страждає артеріальною гіпертензією протягом останніх років з максимальними цифрами АТ 190/100 мм рт ст. Регулярно не приймає антигіпертензивних препаратів. Інфаркти міокарда, порушення ритму заперечує. У зв’язку з розвитком больового синдрому близько 13:00 від 18.04.15р., який тривав більше 30 хвилин, хворий звернувся за медичною допомогою та був доставлений до ХМКЛ № 27. 19.04.15р. розвилася ГЛШН – набряк легень. 20.04.15р. хворому рекомендовано проведення коронарографії з подальшим вирішенням питанням щодо реваскуляризації міокарда. Направлений в Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України м. Харкова для проведення коронарографії. 21.04.15г. доставлений у ХМКЛ № 27 після проведення стентування.

Із *анамнезу життя*: упродовж 2 років хворіє на ЦД 2-го типу, нерегулярно приймає метформін 850 мг по ½ таблетки 2 рази на день. .

*На момент надходження об’єктивно:* стан середньої важкості, свідомість ясна, статура правильна, достатнього харчування, ІМТ 24 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. ЧДД - 18 в 1 хв. Над легенями перкуторно - чіткий 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. АТ – 160/90 мм рт. ст. ЧСС = 84 уд в хв, PS = 84 уд в хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка +2 см виступає із-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Сатурація О2 - 91%.

*Додаткові методи дослідження:*

*Клінічний аналіз крові* (20.04.2015р.) - Нв - 146 г/л, ер - 4,9 Т/л, КП - 0,89, тромбоцити - 318,0 г/л, лейкоцити - 9,2 Г/л, ШОЕ - 3 мм/год., Нейтрофіли: паличкоядерні - 1%, сегментоядерні - 54%, еозинофіли - 1%, лімфоцити - 43%, моноцити 1%.

*Клінічний аналіз сечі* (20.04.15) – питома вага - 1025, реакція - сл.кисл., білок - 0,29 г/л, ерит. – немає, лейк – 3-4 в п/зору, епіт перех - 2-3 в п/з, слиз - небагато, гриби дрожеподібні - багато.

*Кількісний тропонін I* (20.04.15р.) – 0,72 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

*Цукор крові* (20.04.15р.): 6,0 ммоль/л.

*Білірубін крові* (22.04.15р.): загальний - 13,7 ммоль/л, прямий - 2,1 ммоль/л, непрямий - 11,6 ммоль/л.

*Біохімічний аналіз крові* (22.01.15) - загальний білок – 85 г/л; β-ЛП – 75 опт. од.; АСТ – 40 Од/л; АЛТ – 31 Од/л; сечовина – 9,0 мкмоль/л; креатинін – 0,105 мкмоль/л.

*Ліпідний профіль 23.04.15р.* - ЗХС 5,06 ммоль/л, ХСЛПВЩ - 1,17 ммоль/л, КА - 3,32, ТГ- 3,06 ммоль/л, ХСЛПНЩ - 2,52 ммоль/л, ХСЛПДНЩ - 1,37 ммоль/л.

*Коагулограма* (20.04.15): протромбін - 86% (80-100%), час кальцифікації плазми - 130” (60”-120”), толерантність плазми до гепарину - 11” (7’ -11’), концентрація фібриногену - 5,10 г/л (2-4 г/л), тромботест - VI (IV-VI), фібриноген В негативний.

*Коагулограма*(29.04.15): протромбін - 68% (80-100%), час кальціфікації плазми -172” (60”-120”), толерантність плазми до гепарину - 13” 15 ” (7’-11’), концентрація фібриногена -6,21 г/л (2-4 г/л), тромботест -IV (IV-VI), фібриноген В негативний.

*Тенасцин С* (19.01.15р): 14,67 нг/мл.

*Тенасцин С* (29.01.15р): 16,06 нг/мл.

$∆$*Тн С* - -1,39.

*ЕКГ 21.04.2015 в 10:58*– ритм синусовй, еволюція Q-позитивного переднього інфаркта міокарда, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

*УЗД серця* (20.04.15р.): КСР-3,7 ,КДР 4,6. КСО 61, КДО 100,ФВ 38 %, ЗС 1,3 см, МЖП 1,2 см, аорта 3,3 см. Висновок: гіпокінезія у перегородково-верхівковій ділянці.

*УЗД серця* (22.04.15р.): КСР 4,8 см, КДР- 6,5 см, КСО 107, КДО 216, УО-108 мл, ФВ 50%, ЛП 3,5 см, ПП- 3,7 см, ПЖ- 2,5 см, діаметр легеневого стовбура - 2,0 см, діаметр аорти - 3,2 см, ЗС-1,3 см, МШП- 1,2 см. Висновок: гіпокінезія в перегородково-верхівковій ділянці.

*Рентгенограма ОГК* (19.04.15): набряк легень, аорта не розширена.

Було встановлено клінічний діагноз: ІХС. Гострий (18.04.15.) Q-позитивний передній інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти та коронарних артерій. СН IIA ст. зі систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст, 3 ст, ризик дуже високий. Стенозующий коронаросклероз (КВГ від 20.04.2015г). Стентування ПМШВ (20.04.15р.). ГЛШН – набряк легень 19.04.15р. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня важкості.

22.04.15р. спостерігається початок еволюції інфаркту міокарда, про що свідчить успішно проведене стентування коронарної артерії.

*Проведене лікування*: морфін, кисень, еноксипарин п/к, клопідогрель, аспірин, аторвастатин, фуросемід в/в, еналаприл, метопролол, спіронолактон, цефтріаксон в/в стр., пантопразол, кверцитин в/в кап.

Відповідно до системи міжклітинного матриксу, наявні дані щодо предикторності ГЛШН, а саме: тенасцин С на 1-2 добу - 14,67 нг/мл, тенасцин С на 10-14 добу – 16,06 нг/мл, $∆$Тн С - -1,39

Завдяки проведенню стентування, у хворого упродовж перебування в стаціонарі не рецидивував больовий синдром, що не потребувало повторного введення наркотичних і ненаркотичних анальгетиків та було розцінено, як задовільний результат. Об’єктивним відображенням прогностичної властивості тенасцину С є прогнозування ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

 Таким чином, динаміка тенасцину С виявила прогностичну цінність тенасцину С щодо розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2-го типу. Поєднання у складі моделi прогнозу динаміки тенасцину С та частоти дихальних рухів дозволило отримати зростання якості предикторності: чутливість (84%) і специфiчнiсть (83%).

**7.3. Модель прогнозу летальності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**

Метою побудови моделі було прогнозування випадків серцево-судинної смерті у хворих на Q-позитивний інфаркт міокарда протягом гострого перебігу з урахуванням наявності супутнього ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичної моделі випадків серцево-судинної смерті ми використано метод логістичної регресії. У результаті проведеного аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників з бінарної змінної випадки серцево-судинної смерті(летальність - «1», летальність - «0») було обчислено коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності випадку серцево-судинної смерті. При цьому застосування покрокового методу дозволило виокремити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (Wald Chi-Square). Після відсівання менш значущих предикторів отримано наступний набір з 5 змінних для пацієнтів на ГІМ та ЦД 2-го типу: вік, глюкоза, ММП-13, ТІМП-4, постановка стента.

Якщо значення Р˃0,5, то хворого відносили до групи високого ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті; якщо значення Р˂0,5, хворого відносили до групи низького ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті.

Згiдно з дизайном дослiдження [40], передбачено можливiсть використання ММП-13 та ТІМП-4 як предикторів випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГIМ 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 при підвищенні рівня ММП-13˃36,5 пг/мл з урахуванням чутливості (85,71%) і специфічності (67,57 %) (Рис. 7.8.) та підвищенні рівня ТІМП-4 ˃1470 пг/мл (чутливість – 71,43% і специфічність – 64,86%) (Рис.7.9).



*Примітки:* вісь *х* – специфічність, у %; вісь *у* – чутливість, у %

**Рис. 7.8. Прогностична цінність матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

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

Р=1/(1+exp(0,96×Глюкоза-0,28×Вік-0,936×MMП13-0,014×ТІМП4+95,7×стент+70,4),

де Р (шанс) – вірогідність виникнення летальності; глюкоза – глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік – вік, років; ММП13 – матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 – тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент – постановка стенту.

З метою можливостi використання стандартних показників до моделi застосовано глюкозу, вік, стентування. Модель отримала чутливiсть (86%) в умовах високої специфiчності (97%), що дозволяє використовувати її для прогнозу виникнення випадків серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис.7.10., табл.7.7.).



*Примітки:* вісь *х* – специфічність, у %; вісь *у* – чутливість, у %.

**Рис. 7.9. Прогностична цінність тканинного інгібітора металопротеїнази-4 у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу**



*Примітки:* вісь *х* – специфічність, у %; вісь *у* – чутливість, у %.

**Рис. 7.10. Модель прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу**

Таблиця 7.7.

**Показники ROC-кривої для моделі прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 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, у % | 86 |
| Специфічність, у % | 97 |

*Примітки:* (Area under the ROC curve - AUC) – 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.

Прикладом використання прогностичної цінності слугує такий клінічний випадок: хворий Ж., 76 років, перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ ХМКЛ № 27 з 17.01.15р. по 03.02.15р.

Хворий потрапив до лікарні зі скаргами на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в ліву руку, тривалістю понад 20 хвилин, який виник близько 16:45 17.01.15р., що супроводжувався почуттям нестачі повітря, різкою загальною слабкістю. Задишка не турбувала.

Із *анамнезу хвороби*: Страждає артеріальною гіпертензією більше 25 років з максимальними цифрами АТ 220/120 мм рт ст. Регулярно вживає антигіпертензивні препарати: лозартан, бісопролол. Інфаркти міокарда, порушення ритму заперечує. У 1999 р., 2001р. переніс ішемічні інсульти, у 2005 повторні транзиторні ішемічні атаки, лікувався в Центральній клінічній лікарні «Укрзалізниці», постійно спостерігався в невропатолога, 2 рази на рік на дому проходив курси нейропротекторної терапії. Болі за грудиною ніколи не турбували.

Із *анамнезу життя*: упродовж 10 років хворіє ЦД 2-го типу, регулярно приймає глюкованс 500 мг/5 мг.

*На момент надходження об’єктивно:* стан середньої важкості, свідомість ясна, статура правильна, підвищеного харчування, ІМТ 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. ЧДД - 16 в 1 хв. Над легкими перкуторно - чіткий 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. АТ – 140/80 мм рт. ст. ЧСС = 70 в хв, PS = 70 уд / хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Сатурація О2 - 95%. Глікемія – 16,5 ммоль/л.

*Додаткові методи дослідження:*

*Клінічний аналіз крові* (19.01.2015р.): Нв - 100 г/л, ер - 3,5 Т/л, КП - 0,85, тромбоцити - 210,0 г/л, лейкоцити - 13,1 Г/л, ШОЕ - 14 мм/год., Нейтрофіли: паличкоядерні - 1%, сегментоядерні - 43%, еозинофіли - 2%, лімфоцити - 48%, моноцити - 6%.

*Клінічний аналіз сечі* (19.01.15): питома вага - 1019, реакція - сл.кисл., білок - 0,387 г/л, ерит. – на все поле, лейк - 4-5 в п/зору, епіт перех - 2-3 в п/з, слиз - небагато, бактерій - небагато.

*Кількісний тропонін I* (19.01.15р.): 7,62 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

*Глікемічний профіль* (19.01.15р.): 8-15 - 12,3 ммоль/л, 11-00 – 14,2 ммоль/л, 13-00 – 8,2 ммоль/л.

*Цукор крові* (20.01.15р.): 10,1 ммоль/л.

*Білірубін крові* (19.01.15р.): загальний - 14,4 ммоль/л, прямий - 2,0 ммоль/л, непрямий - 12,4 ммоль/л.

*Біохімічний аналіз крові* (21.01.15): загальний білок – 83 г/л; β-ЛП – 50 опт. од.; АСТ – 35 Од/л; АЛТ – 33 Од/л; сечовина – 7,7 мкмоль/л; креатинін – 0,102 мкмоль/л.

*Коагулограма* (20.01.15): протромбін - 53% (80-100%), час кальцифікації плазми - 283” (60”-120”), толерантність плазмидо гепарину - 15” (7’ -11’), концентрація фібриногену - 5,55 г/л (2-4 г/л), тромботест - V (IV-VI), фібриноген В негативний.

*Коагулограма*(29.01.15): протромбин - 71% (80-100%), час кальціфікації плазми - 119” (60”-120”), толерантність плазми до гепарину - 7’45” (7’-11’), концентрація фібриногену - 4,88 г/л (2-4 г/л), тромботест -IV (IV-VI), фібриноген В слабопозитивний.

*Матриксна металопротеїназа-13* (19.01.15р): 46,15 пг/мл.

*Матриксна металопротеїназа-13* (29.01.15р): 50,65 пг/мл.

*Тканинний інгібітор металопротеїнази-4* (19.01.15р): 1566,98 пг/мл.

*Тканинний інгібітор металопротеїнази-4* (29.01.15р): 1977,65 пг/мл.

*ЕКГ* (17.01.15р. в 18:20) –ритм синусовий, елевація сегмента ST до 4 мм у V2-V4, патологічний Q у V2-V3.

*УЗД серця* (19.01.15р.): КСР - 3,9 см, КДР - 4,6 см, КСО - 69 мл, КДО - 100 мл, УО - 30 мл, ФВ - 30 %, ЛП - 3,5 см, ПП - 3,7 см, ПШ - 2,5 см, діаметр легеневого стовбура - 2,0 см, діаметр аорти - 3,9 см, ЗС - 1,3 см, МШП - 1,2 см. Висновок: акінезія в перегородково-верхівковій ділянці.

*УЗД серця* (23.01.15р.): 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 ділянці, дилатація лівого шлуночка.

*Рентгенограма ОГК* (19.01.15): легені без змін, аорта розширена.

*Рентгенограма ОГК* (27.01.15) – зміни застійного характера.

Було встановлено клінічний діагноз: ІХС. Гострий (17.01.15.) Q-позитивний поширений передній інфаркт міокарда, протрагований перебіг. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти та коронарних артерій. СН IIA ст. зі систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Догоспітальна тромболітична терапія тенектеплази 17.01.15. Гіпертонічна хвороба III ст, 3 ст, ризик дуже високий. Ускладнений гіпертонічний криз 17.01.15. на догоспітальному етапі. Фібриляція передсердь, персистентна форма, пароксизм 18.01.15, з 20.01.15. по 29.01.15. Фібриляція шлуночків 27.01.15. Стан після успішної реанімації. Екстрасистолічна аритмія. Перенесений ішемічний інсульт (1999 р. в коркових гілках лівої середньої мозкової артерії, 2001р. – у басейні лівої задньої мозкової артерії із сенсо-моторною афазією, правостороннім геміпарезом. Цукровий діабет 2-го типу, тяжкий перебіг.

Відповідно до початку больового синдрому (3 години) хворому проведено *тромболізис* тенектеплазив дозі 9 тис. ОД в/в болюсно. 20.01.15р. спостерігається початок еволюції інфаркту міокарда, про що свідчить успішно проведений тромболізис.

*Проведене лікування*: промедол, еноксипарин п/к, клопідогрель, аспірин, аторвастатин, фуросемід в/в, еналаприл, аміодарон, спіронолактон, цефтріаксон в/в струйно, проксиум, реамберін в/в капельно, фармасулін Н підшкірно, кверцитин в/в капельно.

Згідно з рівнями системи міжклітинного матриксу на 1-2 добу, наявні дані щодо предикторності летальності, а саме ММП-13˃36,5 пг/мл – 46,15 пг/мл, ТІМП-4˃1470 пг/мл – 1566,98 пг/мл.

Незважаючи на успішність проведеного тромболізиса, у хворого впродовж перебування в стаціонарі неодноразово рецидивував больовий синдром, що потребувало повторного введення наркотичних і ненаркотичних анальгетиків та розцінювалося, як протрагований перебіг гострого інфаркту міокарда, ускладнений подальшим розривом міокарда в ділянці акінезії в передній стінці лівого шлуночка, що стало причиною exitus letalis 03.02.15р.

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 протягом гострого періоду інфаркту міокарда.

Отже, визначення ММП-13 та ТІМП-4 ГІМ можливо рекомендувати для використання практичним лікарям охорони здоров’я з метою прогнозування летальних випадків у хворих на інфаркт міокарда при ЦД 2-го типу.

**РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Результати дослідження свідчать, що відбувається збільшення рівня глюкози на 117% та глікозильованого гемоглобіну на 21 % у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу на 1-2 добу (p˂0,05). У хворих групи зіставлення, яка представлена пацієнтами з ГІМ без ЦД 2-го типу, рівні вищезазначених показників не відповідали таким у контрольній групі (p˃0,05). На основі дослідження вмісту ММП-13 у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу виявлено наявність відмінностей при співставленні з контрольною групою. Знайдено підвищення ММП-13 у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 94% та на 48% без ЦД 2-го типу при 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 типу та на 21% без ЦД 2-го типу при зіставленні з контрольною групою (p˂0,05). Що стосується вмісту тенасцину С, рівень цього маркера достовірно зростав у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу на 34% на відміну від контрольної групи (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу тенасцинемія виявила тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності (p=0,07) [42].

На основі порівняння показників вуглеводного обміну у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу з’ясовано, що при ЦД 2-го типу рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну достовірно зростали на 81% і 23% відповідно (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, тенасцину С вірогідних відмінностей не виявлено при зіставленні хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу (p˃0,05) [47; 49]. Згідно з літературними джерелами, у хворих на ГІМ вміст ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С на 1-7 добу залишається підвищеним, потім рівень ММП-13 поступово знижується, а рівень тенасцину С залишається підвищеним [167; 200]. Отримані результати не суперечать результатам інших дослідників. Наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГІМ асоціюється з вищими концентраціями матриксних металопротеїназ. Існує кореляційний зв'язок між ступенем компенсації ЦД 2-го типу, оціненої глікемії при вступі до стаціонару, рівнем глікозильованого гемоглобіну, з одного боку, і концентрацією матриксних металопротеїназ у сироватці крові, з іншого. Пацієнти з інфарктом міокарда і багатосудинним гемодинамічно значущим ураженням коронарних артерій під час гострого періоду захворювання мають вищу концентрацію ММП-9 у сироватці крові. У хворих з ураженням трьох коронарних судин вміст ММП-9 на перші добу інфаркту міокарда – в 3 рази вищий, а при враженні двох коронарних судин - в 2 рази вищий порівняно з пацієнтами з односудинним ураженням [76].

Для аналізу зв’язків використовували кореляцію у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу між ММП-13 на 1-2 добу та глюкозою крові – (r=0,36; p˂0,05) та глікозильованим гемоглобіном – (r=0,42; p˂0,05). Визначено кореляційні взаємозв'язки між ТІМП-4 на 1-2 добу та глюкозою (r=0,22; p$<$0,05). В результаті кореляційного аналізу виявлено наявність зворотного зв'язку між рівнем тенасцину С на 1-2 добу та глікозильованим гемоглобіном (r=-0,28; p˂0,05), та глюкозою – (r=-0,24; p˂0,05). Визначено зв'язок між тенасцином С на 10-14 добу та глікозильованим гемоглобіном – r=-0,70, p<0,05. Зворотний характер зв’язків показників вуглеводного обміну з тенасцином С свідчить про його зниження у зв’язку з наявністю ЦД 2-го типу [54].

Динаміка рівнів показників міжклітинного матриксу [58] на 10-14 добу є такою: в першій групі рівень ММП-13 зменшився на 35% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0424); рівень ТІМП-4 збільшився на 30% при порівнянні з вмістом ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0019); вміст тенасцину С збільшився на 25% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0080). Вміст глюкози на 10-14 добу зменшився на 33% на відміну від рівня глюкози на 1-2 добу (р=0,0273). В другій групі вміст ММП-13 навпаки збільшився на 20% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0001); рівень ТІМП-4 збільшився на 34% порівняно з вмістом ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С зменшився на 29% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0001). Вміст глюкози на 10-14 добу зменшився на 26% порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу (р=0,0011) [38; 59].

У порівняльній групі динаміка показників міжклітинного матриксу на 10-14 добу засвідчила, що вміст ММП-13 в третій групі зменшився на 28% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0096); вміст ТІМП-4 збільшився на 71% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С збільшився на 51% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0011). В четвертій групі вміст ММП-13 в третій групі зменшився на 18% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу (р=0,0042); вміст ТІМП-4 збільшився на 38% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001); вміст тенасцину С збільшився на 29% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу (р=0,0001). Рівень тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу був на 38% меншим, порівнюючи з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу (p˂0,05). Вміст тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу був більший на 71% у порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Зважаючи на можливий вплив тенасцину С на систему позаклітинного матриксу [18], результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2-го типу асоціюється з виснаженням вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ. Вміст глюкози на 10-14 добу порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу не мав достовірного значення (р˃0.05).

Аналіз результатів дослідження ММП-13 на 10-14 добу у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу засвідчив збільшення на 31% та на 13% без ЦД 2-го типу при порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Рівень ТІМП-4 на 10-14 добу був вищим у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу на 53% та на 77% без ЦД 2-го типу при порівнянні 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). Відбувається підвищення 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, потім рівень ММП-13 поступово знижується [200].

При об’єднанні хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу в динаміці на 10-14 добу виявлено, що після стентування вміст ТІМП-4 збільшився на 33% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001) та вміст тенасцину С зменшився на 18% порівняно з рівнем тенасцину С на 1-2 добу (р=0,0093). Вміст ММП-13 не мав достовірного значення (р˃0.05). У хворих з тромболітичною терапією рівень ММП-13 зменшився на 23% порівняно з 1-2 добою (р=0,0009); вміст ТІМП-4 збільшився на 53% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу (р=0,0001), а вміст тенасцину С навпаки збільшився на 38 % порівняно з 1 -2 добою (р=0,0001).

Тобто у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу визначається зростання ММП-13, що засвідчує індукцію активності системи позаклітинного матриксу в умовах гіперглікемії. Отримані результати не суперечить науковим даним. Згідно з літературними джерелами [18], глікемія та глікозильований гемоглобін супроводжуються підвищенням матриксних металопротеїназ. У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається зростання ТІМП-4 паралельно зі збільшенням ММП-13, що свідчить про компенсаторну реакцію зі сторони тканинних інгібіторів металопротеїназ. Зворотний характер зв’язків показників вуглеводного обміну з тенасцином С відображає його зниження у відповідь на наявність ЦД 2 типу. Зважаючи на можливий вплив тенасцину С, тканинних інгібіторів металопротеїназ з метою супресії системи позаклітинного матриксу [167; 200], виявлено, що наявність ЦД 2-го типу асоціюється з компенсаторною роботою з боку ТІМП-4 за відсутності такої у тенасцину С у хворих на ГІМ.

На основі аналізу дослідження з’ясовано, що в основній та порівняльній групах спостерігалося враження передньої низхідної артерії лівої коронарної артерії. Згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке враження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігалася тенденція до вищого сумарного ступеня враження коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але ця різниця не сягнула статистичної значимості (р>0,05). Загальна кількість уражених артерій у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю ЦД 2-го типу суттєво не відрізнялася (p>0,05). Слід зазначити, що у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу переважали атеросклеротичне ураження та стеноз коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2-го типу (p<0,05). Зауважимо, що субоклюзія та оклюзія коронарних артерій спостерігалися частіше у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але різниця не мала достовірного значення (p>0,05) [38; 60]. Дослідження Dollery C.M., Lippy P. довело, що ММП-13 наявна у разі розриву атеросклеротичної бляшки та спричиняє розвиток ГІМ. ТІМП-4 пригнічує матриксну металопротеїназу, і таким чином, має здатність регулювати пошкодження судин [120].

На думку Барбараш Л.С., Азарова А.А. та ін. [3], наявність ЦД 2-го типу у пацієнтів з ГІМ асоціюється з важким багатосудинним ураженням коронарних артерій. Таким чином, неповна реваскуляризація коронарних артерій може спричинити несприятливий прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих із ЦД 2-го типу.

Вивчення ліпідного спектра свідчить, що у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу та без нього відбувається вірогідне збільшення тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА порівняно з контрольною групою (р<0,05). У результаті дослідження визначено кореляційний зв’язок між ліпідним спектром та ступенем тяжкості враження коронарних артерій (шкала Syntax). У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається достовірний прямий зв'язок між ЗХС – r=0,54 (p<0,05); тригліцеридами – r=0,57 (p<0,05) та тяжкістю враження коронарних артерій. У хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу виявлена пряма достовірна залежність між тригліцеридами – r=0,61 (p<0,05); ХС ЛПДНЩ – r=0,54 (p<0,05) та кількістю вражених артерій [41; 57].

Автори [69] визначили, що у хворих на ГІМ концентрація комплексу ММП-9 / ТІМП-1 збільшувалася в 3,7 рази і статистично значимо відрізнялася від хворих з гіперхолестерінемією без проявів ІХС. Найбільший рівень ММП-9/ТІМП-1 зареєстрований у хворих на ГІМ. Ці зміни свідчили про прогресування атеросклеротичного процесу, що супроводжувалося розвитком запальної реакції та ризиком тромбоутворення. При гіперхолестеринемії без клінічних проявів і у хворих на ішемічну хворобу серця виявлені значущі середні і сильні прямі кореляційні зв'язки рівнів ММП-9/ТІМП-1 і загальної оксидантної активності, що свідчить про значущість окисного стресу в активації матриксних металопротеїназ. Атеросклероз [108] має тенденцію до прогресування у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Автори визначили показники ММП-9, ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням сонної артерії при наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Підвищена експресія ММП спостерігається порівняно з недостатньо вираженими показниками ТІМП, особливо рівня ТІМП-3 у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Дослідження ліпідного спектру у хворих з ГІМ за наявності ЦД 2-го типу свідчить про наявність відмінностей при співставленні з контрольною групою. Виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 30% при порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вище у хворих на ГІМ на 52% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ в основній групі зростав на 57%, рівень ХСЛПДНЩ – на 50%, КА – на 91% на відміну від контрольної групи (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 15% порівняно з групою контролю (p˂0,05) [57].

Порівняння показників ліпідного обміну у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило, що рівень ЗХС достовірно зростав на 30% у порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Виявлено вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів було у хворих на ГІМ на 41% за відсутності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ в групі співставлення зростав на 51%, рівень ХСЛПДНЩ на 45%, КА на 81% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 12% на відміну від групи контроля (p˂0,05).

У дослідженні виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу, котрим проведено коронарографію на 28% при порівнянні з групою контролю (p˂0,05). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 53% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ в основній групі зростав на 49%, рівень ХСЛПДНЩ – на 47%, КА – на 98% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 18% у порівнянні з групою контроля (p˂0,05).

На основі порівняння показників ліпідного обміну у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу з’ясовано, що рівень ЗХС достовірно зростав на 28% порівняно з групою контролю (p˂0,05). Виявлено вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів було у хворих на ГІМ на 43% за відсутності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою (p˂0,05). Вміст ХСЛПНЩ в групі співставлення зростав на 31%, рівень ХСЛПДНЩ – на 50%, КА – на 80% при порівнянні з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 14% на відміну від групи контроля (p˂0,05). Результати не суперечать науковим даним. Згідно даних ангіографічного та патологоанатомічного досліджень [26], виявлено дві тенденції, що відображають характер атеросклеротичного враження коронарного судинного русла – більш висока частота зустрічалася гемодинамічно значущих стенозів магістральних артерій в аутопсійних спостереженнях інфаркту міокарда; більш висока поширеність уражень коронарного русла (без урахування стенозу) в спостереженнях з хронічною ІХС і генералізованого атеросклероза.

Учені Шумаков В.О., Малиновська І.Е. та ін. [96] вважають, що незважаючи на відсутність відмінностей показників ліпідного обміну в хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД, у хворих з інфарктом міокарда на тлі ЦД існує виражене посилення проатерогенної модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, яка разом зі збільшенням активності системного запалення лежить в основі погіршення прогнозу після інфаркту міокарда у пацієнтів із ЦД.

Аналіз результатів компонентів міжклітинного матриксу засвідчив кореляційний зв’язок між ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С та ліпідним обміном. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу відбувається достовірний зв'язок між ХС ЛПВЩ – r=-0,31 (p<0,05) та ММП-13; між КА – r=0,31 та ММП-13 (p<0,05), що може свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в коронарній артерії та виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається прямий зв'язок між ТІМП-4 та ХС ЛПДНЩ – r=0,59 (p<0,05). Відміним є те, що у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу є негативний зв'язок між тенасцином С та ХС ЛПДНЩ – r=-0,62 (p<0,05). Отже, в результаті дослідження виявлено кореляційні зв’язки у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу між ТІМП-4, тенасцину С та ХС ЛПДНЩ, що свідчить про гіперактивність системи компонентів міжклітинного матриксу та зміни ліпідного обміну.

Виявлено кореляційний зв’язок між тенасцином С й тропоніном I. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу наявний негативний зв’язок між тенасцином С і тропоніном I (r=-0,31; p<0,05), натомість у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу спостерігали прямий зв’язок (r=0,32; p<0,05). Тобто (за умов відсутності метаболічних порушень у вигляді ЦД 2-го типу при ГІМ) наявність зростання тенасцинемії у відповідь на гіпертропонінемію з урахуванням позитивних ефектів на міжклітинний матрикс, можливо, свідчить про адаптивні реакції. На відміну від групи порівняння у хворих на ЦД 2-го типу зворотній характер зв’язків свідчить про виснаження ефектів тенасцинемії [39]. Результати, що отримали, не суперечать літературним даним. Згідно з науковими літературними джерелами [144], розвиток ГІМ асоціюється зі підвищенням рівня тенасцину С.

Результатів дослідження доводять, що відбувається достовірне збільшення ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу через зростання КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниження ФВ порівняно з групою контроля (p˂0,05).

Порівняння ехокардіографічних показників у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило достовірне їх збільшення завдяки КДО, КСО, КДР, КСР, УО, ТЗСЛШ, розміру ЛП, ІММЛШ, ММЛШ та зниження ФВ порівняно з контрольною групою (p˂0,05) [37; 38; 44; 50].

На основі дослідження вмісту ММП-13 на 1-2 добу у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу виявлено відмінності під час зіставлення з контрольною групою, зокрема підвищення ММП-13 у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 94% та на 48% без ЦД 2-го типу при 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 під час зіставленні з контрольною групою (p˂0,05). Що стосується вмісту тенасцину С на 1-2 добу, рівень цього маркера підвищувався у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу на 34% порівняно з контрольною групою (p˂0,05). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу тенасцинемія виявила тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності (p=0,07).

Архітектурні зміни міокарда хворого на ГІМ призводять до дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, як наслідок: розвитку серцевої недостатності, аневризмів чи розриву серця [12; 16].

Одним із механізмів ремоделювання міокарда та формування аневризми ЛШ після розвитку ГІМ є дисбаланс у системі екстрацелюлярного матриксу. Тенасцин С, матриксні металопротеїнази і їх інгібітори є основні компоненти та регулятори міжклітинного матриксу, активація яких відбувається у випадку ГІМ. Унаслідок підвищення секреції ММП відбувається деградація колагену, що підвищує ризик розвитку дилатації або розриву міокарда у хворих на ГІМ [34; 80; 105; 126; 131].

Роль тенасцину С донині недостатньо вивчена. Тенасцин С, з одного боку, стимулює транскрипцію ММП, що підвищує ризик виникнення розриву міокарда. З іншому боку, збільшення рівня тенасцину С зумовлює активацію компонентів ЕЦМ міофібробластами, що може впливати на формування адекватного рубця та припинення аневризматичної трансформації міокарда ЛШ [154].

З метою аналізу зв’язків використано кореляцію у хворих на ГІМ із ЦД 2-го типу між ММП-13 на 1-2 добу, ТІМП-4 на 1-2 добу, тенасцин С на 1-2 добу та показниками кардіогемодинаміки. Визначено прямі кореляційні зв’язки між ММП-13 та КДО (r=0,57; p˂0,05); КСО (r=0,55; p˂0,05), КДР (r=0,61; p˂0,05), КСР (r=0,56; p˂0,05), УО (r=0,47; p˂0,05), ТМШП (r=0,37; p˂0,05), ІММЛШ (r=0,43; p˂0,05), ММЛШ (r=0,53; p˂0,05), ВТЗСЛШ (r=0,62; p˂0,05). Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого зв’язку між рівнем ТІМП-4 та ТМШП (r=0,38; p˂0,05). Визначено прямий кореляційний зв’язок між тенасцином С на 1-2 добу й УО (r=0,58; p˂0,05) [38].

Тобто у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається підвищення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, що свідчить про індукцію активності системи позаклітинного матриксу. За наявності ЦД 2-го типу зростали параметри кардіогемодинаміки завдяки КДО, КСО, КДР, КСР у хворих на ГІМ пропорційно високої активності ММП-13. Зменшення ФВ у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу доводить про зниження контрактильності міокарда ЛШ.

Отримані дані свідчать, що ФВ у хворих в основній групі нижча, ніж у групі порівняння та контрольної групи. Відомо, що розвиток систолічної лівошлуночкової недостатності залежить від ремодулювання ЛШ, котре визначається збільшенням КДО і КСО та зменшенням ФВ. Проведене дослідження довело, що ФВ ЛШ була нижчою у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу і становила 34,6±2,5% порівняно з групою співставлення - 37,2±3,3%.

Було розподілено основну та порівняльну групи хворих в залежності від скорочувальної здатності міокарда. Отримані результати засвідчили, що у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігалися достовірне збільшення показників ЕхоКГ, а саме: КСО на 46%, КСР на 16%; зниження ФВ на 37%, що може мати несприятливі наслідки ГІМ.

Динаміка параметрів кардіогемодинаміки на 10-14 добу порівняно з 1-2 добою виявила, що у першій підгрупі зменшились показники: АТ сист. на 14% (р=0,0503); КДО – на 18% (р=0,0505); КДР – на 10% (р=0,0193); КСР – на 10% (р=0,0497); індекс маси міокарда ЛШ – на 60% (р=0,0001); ММЛШ – на 17% (р=0,0102). Навпаки показники ФВ та ВТ ЗЛШ збільшилися на 31% (р=0,0102) та 12% (р=0,0443). У другій підгрупі зменшились показники: ЧСС – на 14% (р=0,0047); пульс – на 11% (р=0,0029); АТ сист. на 13% (р=0,0001); АТ діаст. – на 4% (р=0,0376); КДО – на 20% (р=0,0002); КСО – на 35% (р=0.0001); КДР – на 9% (р=0,0001); КСР – на 9% (р=0,0004); індекс маси міокарда ЛШ – на 62% (р=0,0001); ММЛШ – на 15% (р=0,0019). Показники ФВ та ВТ ЗЛШ навпаки збільшилися на 30% (р=0,0001) та 13% (р=0,0001).

В третій підгрупі зменшилися показники: АТ сист. на 11% (р=0,0453); КСО – на 22 % (р=0,0423); КСР – на 9% (р=0,0318); індекс маси міокарда ЛШ – на 55% (р=0,0001). Навпаки показники ФВ та УО збільшилися на 23% (р=0,0012) та 8% (р=0,0327). У четвертій підгрупі зменшились показники: ЧСС – на 14% (р=0,0297); пульс – на 13% (р=0,0287); АТ сист. на 12% (р=0,0077); АТ діаст. – на 7% (р=0,0280); КСО – на 24% (р=0,0070); КДР – на 5% (р=0,0184); КСР – на 9% (р=0,0004); ІММЛШ – на 55% (р=0,0001). Навпаки показники ФВ, ВТ ЗЛШ, УО збільшилися на 30% (р=0,0001); 5% (р=0,0024); 34 % (р=0,0001) [38].

При об’єднанні хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу в динаміці на 10-14 добу виявлено, що після стентування зменшилися показники: ЧСС – на 11% (р=0,0042); пульс – на 9% (р=0,0001); АТ сист. на 13% (р=0,0001); АТ діаст. – на 4% (р=0,0248); КДО – на 19% (р=0,0001); КСО – на 33% (р=0,0001); КДР – на 10% (р=0,0001); КСР – на 10% (р=0,0001); індекс маси міокарда ЛШ – на 61% (р=0,0001); ММЛШ – на 16% (р=0,0001). Показники ФВ та ВТ ЗСЛШ навпаки збільшилися на 31% (р=0,0001) та 13% (р=0,0001). У хворих з базисною терапією зменшились показники: ЧСС – на 11% (р=0,0151); пульс – на 11% (р=0,0142); АТ сист. – на 12% (р=0,0345); АТ діаст. – на 7% (р=0,0038); КСО – на 23% (р=0,0001); КСР – на 6% (р=0,0006); індекс маси міокарда ЛШ – на 60% (р=0,0001); ММЛШ – на 10% (р=0,0345). Показники ФВ та УО навпаки збільшилися на 26% (р=0,0001) та 21% (р=0,0009).

На основі порівняння між першою та другою підгрупами на 10-14 добу виявлено достовірні значення, а саме: зменшення вмісту тенасцину С на 19% (р=0,0260); УО на 22% (р=0,0101); ФВ – на 15% (р=0,0013); ТМШП – на 4% (р=0,0043); ІММЛШ – 16% (р=0,0380). Порівняння між третьою та четвертою підгрупами засвідчило зменшення показників: ТІМП -4 - на 16% (р=0,0220); ФВ – 22% (р=0,0001) та збільшилися наступні параметри: КСО – на 28% (р=0,0460); КСР – на 16% (р=0,0464); ТЗСЛШ – на 14% (р=0,0043) ІММЛШ – на 20% (р=0,0258) ВТЗСЛШ – на 17% (р=0,0126).

У хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу визначено, що вміст ММП-13 збільшився на 17% (р=0,0316); рівень ТІМП-4 зменшився на 14% (р=0,0145) та тенасцин С – на 39% (р=0,0001).

Визначено кореляційний зв'язок у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу між ММП-13 на 10-14 добу та КСР на 10-14 добу – r=-0,34;p˂0,05; між розміром лівого передсердя та Тн С - r=-0,36;p˂0,05.

О. Отримані результати не суперечать науковим даним [6], згідно з якими відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР, що супроводжується підвищенням матриксних металопротеїназ. У хворих з ГІМ та ЦД 2 типу спостерігається зростання ТІМП-4 паралельно зі збільшенням ММП-13, що свідчить про компенсаторну реакцію тканинних інгібіторів металопротеїназ. Виявлено прямі зв’язки між тенасцином С і розміром аорти,що доводить про залучення цього маркера до збільшення її розміру. Відповідно до літературних даних [143], підвищення рівня тенасцину С асоціюється з розвитком аневризми аорти. Результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2-го типу пов’язана з компенсаторною роботою ТІМП-4 в разі не виявлення у тенасцину С у хворих на ГІМ.

Автори [111; 112; 178; 195] вивчили залежність вмісту тенасцину С від проведення стентування у хворих на ГІМ. Визначено, що після проведення імплантації стента відбувається зниження вмісту тенасцину C. Проте, темпи зниження рівнів тенасцину С були нижче в групі хворих з стентуванням, ніж в групі з базисною терапією. Було виявлено, що рівні фракції викиду були значно нижчими у пацієнтів з вищим рівнем тенасцину C. Таким чином, у пацієнтів з високими рівнями тенасцина С реперфузія міокарда була недостатньою, навіть зважаючи на те, що була виконане успішне перкутанне втручання. У зв'язку із цим, збільшення тенасцину С допоможе передбачити не тільки ремоделювання ЛШ і прогноз, але й ефективність первинного перкутанного втручання.

Учені Yao H.C., [Han QF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Han%20QF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23177647) [204] дослідили прогностичне значення тенасцину C у хворих з ХСН та ІХС. Виявлено кореляційний зв’язок між рівнем тенасцину C і фракцією викиду ЛШ у хворих на ІХС та ХСН.

У дослідженні [132] проаналізовано випадки повторної госпіталізації у зв’язку з погіршенням серцевої недостатності та смертністю впродовж року. Отримані результати свідчать, що рівень тенасцину C у хворих із серцевою недостатністю був вищим порівняно з контрольно групою. Важливо зазначити, що рівень тенасцину C у хворих ХСН класу IV згідно з класифікацією NYHA був вищим порівняно з пацієнтами ХСН класу II по NYHA. Рівень тенасцину С негативно корелював з фракцією викиду ЛШ. З’ясовано, що підвищений рівень тенасцину C є першою ознакою для кінцевої точки – повторної госпіталізації і смертності.

Нині доведено, що вміст тенасцину С підвищується у хворих на ГІМ [132; 143]. Проте залишається дискутабельним питання зміни тенасцину С за умов наявності ЦД 2-го типу у хворих на ГІМ.

Згiдно з дизайном дослiдження [38], передбачено можливiсть використання тенасцину С як предиктора розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГIМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC-кривої, тенасцин С виявив предикторні властивості щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу при його рівні ˂15 нг/мл з урахуванням чутливості (72%) і специфічності (66%). Незалежною змінною є вміст тенасцину С, залежною – бінарна змінна, що має значення «1» при ФВ <40% і «0» при ФВ≥40%.

З метою збільшення чутливості та специфічності моделі залучено показники: креатинін, ІМТ, АТд. Модель отримала високу чутливiсть (89%) i специфiчнiсть (78%), що дозволяє використовувати її для прогнозування розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу.

Формула розрахунку прогнозу зниженої ФВ у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу має вигляд: Р=1/(1+EXP(0,083×АТд-0,456×ІМТ+0,285×TN-С-0,046×креатинін+6)), де Р (шанс) – вірогідність ФВ<40%; АТд – діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; TN-С – концетрація тенасцину С на 10–14 добу, нг/мл; креатинін – уміст креатиніну, мкмоль/л.

Відношення шансів OR (odds ratio) для тенасцину С становило OR – 5,6; ДІ 95% (1,3–19,8). Рівень значущості відмінності кривої від діагоналі p=0,25. Для моделі відношення шансів становило OR – 29,7; ДІ 95% (4,14–122); р<0,0001*.*

Нами було визначено точність, відношення шансів, довірчі інтервали для складових моделі у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Згідно з результатами дослідження визначено, що точність моделі становить 84%, прогностичність позитивного результата – 81% і прогностичність негативного результата – 87%.

Останні дослідження [112; 204] свідчать про зв'язок тенасцину С з розвитком серцевої недостатності у хворих на ГІМ. Тенасцин С може брати участь у ремоделюванні міокарда ЛШ у хворих на ГІМ. Дослідження свідчить, що відбувається збільшення вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ протягом першого тижня, а також виявлений зв'язок між тенасцином С та ремоделюванням міокарда ЛШ у хворих після перенесеного ГІМ.

Згідно з результатами дослідження [149], зниження рівня тенасцина С більше ніж на 12% протягом спостереження (10-14 днів) супроводжується розвитком гострої серцевої недостатності, яка виявлена у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. Отже, динаміку рівня тенасцина С (ΔTN-С) проаналізовано щодо прогностичних властивостей.

Метою побудови моделі було прогнозування розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ із ЦД 2-го типу. Методом покрокової логістичної регресії, аналізуючи параметри ліпідного, вуглеводного обмінів, вік, матриксних металопротеїназ, тенасцину С тощо, виокремлено два показники, за якими можливо прогнозувати з достовірною точністю: тенасцин С та частоту дихальних рухів.

Розглянуто можливість використання тенасцину С як предиктора розвитку ГЛШН у хворих на ГIМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC-кривої тенасцин С виявив предикторнi властивостi щодо розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Площа під кривою (AUC) на рівні 0,725 надає змоги говорити про дуже добру якість результату [1]. Проте рівень чутливості 84% дещо перевищував специфічність (63%). У зв’язку із цим здійснено спробу калькуляції моделі прогнозу розвитку ГЛШН з урахуванням ΔTN-С. Під час відбору показників прогностичну цінність мала частота дихальних рухів (ЧДР). Отже, до моделі залучено ΔTN-С та ЧДР [149].

Формула обчислення прогнозу розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу має вигляд: Р =1/(1+EXP(0,066× ΔTN-С -1,685×ЧДР+30,4)), де Р (шанс) – вірогідність Killip>1; ΔTN-С – різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР – частота дихальних рухів.

При значеннях Р>0,5 можливо прогнозувати розвиток ГЛШН у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Під час поєднання в моделi рiвнiв тенасцину С та вищезазначеного показника виявлено поліпшення специфічності та чутливості. Означена модель має високу чутливiсть (84%) i специфiчнiсть (83%), що дозволяє використовувати її для прогнозу розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

Було визначено точність, відношення шансів, довірчі інтервали для складових моделі у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 7.3.). За результатами дослідження визначено, що точність моделі становить 84%, прогностичність позитивного результату – 80% і прогностичність негативного результату – 87%.

Автори [1; 3] вважають, що частота розвитку серцево-судинних ускладнень протягом року після перенесеного ГІМ в 2 рази вище в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, в 3,5 рази більше повторних госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії, в 1,6 рази частіше зустрічається клініка стабільної стенокардії високих функціональних класів і спостерігаються летальні випадки порівняно з пацієнтами без супутнього ЦД 2-го типу.

Згідно з реєстром РЕКОРД, GRACE,OAZIS, REACH, хворі на ЦД в анамнезі частіше мають ГІМ з елевацією ST, ознаками серцевої недостатності, набряком легень, кардіогенним шоком. Важливо зазначити, що наявність гіперглікемії у хворих на ГІМ має свої несприятливі наслідки. Доведено негативну роль гіперглікемії у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД. На тлі гіперглікемії виникають метаболічні порушення, що спричиняють додаткові фактори ризику для серцево-судинної системи. Це призводить до збільшення смертності, зростання частоти ускладнень і негативно позначається на прогнозі означеної категорії пацієнтів. Визначено гіперглікемію у 69,4% хворих на ЦД і 16,4% хворих без ЦД при надходженні до стаціонару, а також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між гіперглікемією та ЦД в анамнезі (r=0,43; p˂0,001) [98].

Вчені Л. Є. Рудакова, Ю. Б. Беляєва та ін. [81] вивчали особливості фатального ГІМ у хворих на ЦД. Частота ЦД 2-го типу переважала серед осіб з фатальним ГІМ порівняно з особами з нефатальним ГІМ. Летальність у загальній групі хворих на ГІМ склала 11,7%: хворі, які не мали ЦД – 10,6%; хворі на ГІМ, що страждали ЦД 2-го типу – 19,0%. Отримані дані свідчать про те, що летальність від ГІМ за наявності у хворих на ЦД значно збільшувалася. Дослідження Freedom Study, The synergy between percutaneous Coronary intervention with Taxus and cardiac surgery (SYNTAX) у хворих ГІМ на ЦД 2 типу засвідчило, що застосування процедури стентування сприяло зниженню розвитку повторного інфаркту міокарда [78].

Автори Беленькова Ю.О., Тавлуєва Є.В. [5] дослідили, що хворі на ГІМ без ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ЦД 2-го типу частіше застосовують стентування. Дослідження показало, що відбувається зниження ризику виникнення несприятливих подій в 2 рази у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з хворими без ЦД 2-го типу.

На думку Азарова О.О., Барбараш Л.С. та ін. [1; 3], неповна первинна реваскуляризація коронарних артерій під час гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2-го типу є основною причиною високого відсотка несприятливих коронарних і клінічних результатів, що реєструються в групі хворих з ЦД 2 типу та у віддаленому періоді після перенесеного ГІМ.

Проведене дослідження [3] виявило, що рівень ММП зростає при STEMI гострої фази і знижується через 12 годин після успішної імплантації стента, водночас концентрація TIMП-1 збільшується через 48 годин після процедури. Зниження фракції викиду ЛШ при виписці зі стаціонару спостерігалося в пацієнтів з вищим рівнем MMП-9 та ТІМП-2. Автори [82; 90; 97; 148] зазначають, що після проведеного лікування рівень ММП-9 знизився у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами, котрі не страждають на ЦД.

Мета побудови моделі – прогнозування випадків серцево-судинної смерті у хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда з ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичної моделі випадків серцево-судинної смерті використано метод логістичної регресії. У результаті аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників з бінарної змінної випадки серцево-судинної смерті(летальність - «1», летальність - «0») обчислено коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності випадку серцево-судинної смерті. При цьому застосування покрокового методу дозволило виокремити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Згiдно з дизайном дослiдження [40], передбачено можливiсть використання ММП-13 та ТІМП-4 як предикторів випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГIМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC - кривої виявлено предикторні властивості стосовно виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу при зростанні рівня ММП-13˃36,5 пг/мл з урахуванням чутливості (85,71%) і специфічності (67,57 %) (Рис. 1) та при зростанні рівня ТІМП-4˃1470 пг/мл (чутливість – 71,43% і специфічність – 64,86% ) [40].

Формула обчислення прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу має вигляд: Р=1/(1+exp(0,96×Глюкоза-0,28×Вік-0,936×MMП-13-0,014×ТІМП4+95,7×стент+70,4), де Р (шанс) – вірогідність виникнення летальності; глюкоза – глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік – вік, років; ММП-13 – матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП-4 – тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент – стентування.

З метою можливості використання стандартних показників до моделi застосували глюкозу, вік, постановку стенту. Отримали чутливiсть (86%) в умовах високої специфiчності (97%), що дозволяє прогнозувати виникнення випадків серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації запропоновано вирішення сучасного питання внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу на основі з’ясування активації компонентів екстрацелюлярного матриксу завдяки визначенню ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, а також аналізу їхньої прогностичної цінності щодо перебігу ГІМ при ЦД 2-го типу.
2. Наявність ЦД 2-го типу у хворих асоціюється з ускладненим перебігом ГІМ, зокрема зростання частоти порушень ритму й провідності, що супроводжується виразними змінами морфофункціональних параметрів міокарда лівого шлуночка завдяки збільшенню кінцево-систолічного об’єму на 46%, кінцево-систолічного розміру на 16%, результатом чого є зниження контрактильності.
3. У хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу спостерігається збільшення концентрації ММП-13 на тлі підвищення рівнів ТІМП-4. Провідними змінами в роботі компонентів екстрацелюлярного матриксу у хворих на ГІМ при ЦД 2-го типу є переважне збільшення вмісту маркера деградації колагену ММП-13 над адаптивним збільшенням ТІМП-4 у разі відсутності такого в тенасцину С в умовах гіперглікемії, що супроводжується збільшення відсотка хворих із субоклюзією та оклюзією коронарних артерій при відповідній кількості уражених артерій.
4. У хворих на ГІМ при супутньому ЦД 2-го типу визначається індукована гіперглікемією гіперактивність ММП-13 та ТІМП-4 в умовах виснаження ефектів тенасцинемії пропорційно до ступеня враження міокарда та атерогенних змін ліпідограми, а у хворих без ЦД 2-го типу спостерігається тенасцинемія паралельно до виразності міокардіального ураження.
5. Проведення перкутанного втручання у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу асоціюється зі змінами активності компонентів екстрацелюлярного матриксу завдяки зниженню рівня маркера деградації ММП-13 і збільшенню його антагоністів, а саме: тенасцину С та ТІМП-4, а у хворих без перкутанних утручань спостерігається гіперактивність ТІМП-4 у відповідь на високі концентрації ММП-13 за відсутності такого з боку тенасцину С. У хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу терапевтична тактика із залученням перкутанного втручання або без нього супроводжується зниженням рівнів ММП-13 при паралельному зростанні її антагоністів ТІМП-4 та тенасцину С, ступінь виразності якого вищий після стентування коронарних артерій.
6. Тенасцин С має високі предикторні властивості щодо прогресування систолічної дисфункції та розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, показники ММП-13 та ТІМП-4 виявили прогностичну інформативність стосовно летальності хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, що дозволило долучити їх разом з рутинними клініко-лабораторними параметрами до прогностичного алгоритму з метою застосування в клінічній практиці.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу слід визначати тенасцин С, зниження рівня якого менше 15 нг/мл на 10 – 14 добу гострого інфаркту міокарда, який виявляє високі предикторні властивості щодо прогнозування прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка.
2. Рекомендується використання рівнів тенасцину С, креатиніну сироватки, діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла у складі моделі як маркерів прогнозу зниження фракції викиду менше 40% у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.
3. Для прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ЦД 2-го типу необхідно визначати динаміку тенасцину С протягом двотижневого періоду від початку захворювання на ГІМ, що при рівні, нижчому 1,77 нг/мл, має прогностичну цінність.
4. Підвищення рівня ММП-13 > 36,5 пг/мл та концентрації ТІМП-4 >1470 пг/мл є підставою для прогнозу серцево-судинної смерті у хворих з Q-позитивним інфарктом міокарда протягом гострого періоду за наявності супутнього ЦД 2-го типу.
5. Для визначення прогнозу кардіо-васкулярної смертності під час гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2-го типу слід ураховувати рівні глюкози, ММП-13, ТІМП-4, вік хворого та наявність перкутанного втручання зі стентуванням, які в складі моделі дозволять з високою ефективністю (більше 95%) прогнозувати розвиток летальності.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Азаров А. А., Барбараш О.Л., Ганюков В.І. та ин. Предикторы ранних тромбозов стентов после экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2012. Т. 6.№ 4. С. 43-50.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации под ред. И.И. Дедова, М. В. Шестаковой. Москва, 2013. Вып. 6. 119 с.
3. Барбараш Л.С., Азаров А.А., Барбараш О.Л. Результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Интервенционная кардиология.* 2010. № 22. С. 11-17.
4. Бедельбаева Г. Г., Мухамбетьярова С. А., Нурмаханова Ж. М. Особенности течения инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Научно-практический медицинский журнал.* 2013. № 3 (29). С.16-20.
5. Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. *Российский кардиологический журнал.* 2012. №5 (97). С.17-24.
6. Березин А.Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (обзор литературы). *Український медичний часопис.* 2011. №1 (81).С. 36-42.
7. Березін О.Є., Самура Т.О. Динаміка вмісту циркулюючих металопротеїназ-3 і -9, n-термінального фрагмента мозкового натрій-уретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда залежно від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження. *Запорожский медицинский журнал.* 2012. № 2 (71). С. 5-10.
8. Березін О.Є., Самура Т.О. Дозозалежний вплив аторвастатину в ранжированих дозах відносно циркулюючого вмісту маркерів біомеханічного стресу в пацієнтів з інфарктом міокарда. Результати однорічного когортного дослідження. *Клінічна фармація.* 2012. Т. 16, № 2. С. 21-26.
9. Березин А.Е., СамураТ.А. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда. *Запорожский медицинский журнал.*2011. Т. 13, № 6.С. 5-9.
10. Бернс С.А. Комплексная оценка прогноза в зависимости от исходной степени риска по шкале cadillac у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Медицина в Кузбассе.* 2011. T. 10, № 1. С. 30-33.
11. Богомолов А. В., Кукушкин Ю. А. Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований. Системный анализ в медицине (CАМ 2013) : Материалы VII международ. науч. конф.; подобщ. ред. В. П. Колосова. Благовещенск, 2013. С. 7-10.
12. Болатчиев Х.Л., Болатчиева Ф.Б. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, морфологические изменения. *Успехи современного естествознания*. 2006. № 1. С. 42-43.
13. Васильева Е. М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно‐сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор). *Вестник нових медицинских технологий.* 2013. Т. ХX, №2. С. 199-201.
14. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал.* 2014. №3. С. 45-52.
15. Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Сусоев Н.И. и др. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в лечении больных с многососудистым поражением коронарного русла с объективизацией тяжести поражения венечных артерий по шкале SYNTAX. *Интервенционная кардиология.* 2008. № 15. С. 45-49.
16. Гасанов А. Г., Бершова Т. В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомедицинская химия.* 2009. Т. 55, Вып. 2. С. 155-168.
17. Гострий коронарний синдром: сучасні принципи лікування у спеціалізованому стаціонарі. Інформаційний бюлетень. 2014. Київ. 20 с.
18. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е. и др. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда. *Цитокины и воспаление.* 2012. Т. 11, №2. С. 44-50.
19. Дедов И.И., Терёхин С.А. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.*  2010. №4. С. 18-23.
20. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.*  2015. № 3. С. 84-92.
21. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013. Вып. 9. № 1. С. 62-65.
22. Заклади охорони здоров’я та захворюваність населення України у 2013 році. Державна служба статистики України. Статистичний бюл., м. Київ, 2014 [Електроний ресурс]. URL:[www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua) (дата звернення: 28.12.2014).
23. Зыков М.В., Кашталап В. В., Зыкова Д. С. и др. Прогнозирование ослонений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Вып. 1. Т. 26, № 4. С. 41-46.
24. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Клинико-морфологические особенности, прогноз и тактика лечения острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2013. №2. С. 36-42.
25. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2013. № 2. С.43-51.
26. Карпова А.А., Непомнящих Р.Д., Рейдер Т.Н. Особенности липидного спектра у пациентов с атеросклерозом различной локализации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013. Т. 155, № 6. С.679-681.
27. Кисельов С. М. Вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на Q-інфаркт міокарда. *Запорожский медицинский журнал.*  2014. № 4. (85). С. 8-11.
28. Кисельов С. М. Гендерні особливості і прогностичне значення системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка. *Запорожский медицинский журнал.* 2015. №1 (88). С. 9-13.
29. Кисельов С. М. Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізису. *Запорожский медицинский журнал.* 2014. № 6 (87). С. 40-43.
30. Кнышов Г. В., Руденко А. В. , Гогаева Е.К. Современные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. *Информационный боллетень.* Киев, 2012. 12 с.
31. Коваль С. Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А., Щенявская Е.Н. Факторы ангиогенеза при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини.* 2012. Вип. 3. Т. 2 (95). С. 11-15.
32. Кожин М.И., Борзова Е. Ю., Вороненко Е. С., Борзова – Коссе С. И. Роль эндоваскулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісник проблем біології і медицини.* 2012. Вип. 3. Т. 2 (95). С. 21-24.
33. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: нове концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет».* 2012. № 4. С. 17-27.
34. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Международный медицинский журнал.* 2010. №4. С. 55-58.
35. Корниенко Е. А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П. и др. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. [Електронний ресурс].URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/>Bulletin/E2015-2/5198.pdf (дата звернення: 15.02.2015).
36. Корниенко Е.А., Загородняя Т. В., Иванов Д. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. [Електронний ресурс]. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf> (дата звернення: 17.02.2015).
37. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу. *Проблеми ендокринної патології.* 2015. №4 (54). С. 111-118.
38. Котелюх М. Ю. Зміни міжклітинного матриксу та параметрів кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2 типу. *Одеський медичний журнал.* 2016г. № 2. С.41-45.
39. Котелюх М. Ю. Модель для визначення прогнозу розвитку систолічної дисфунції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням вмісту тенасцину C. *Запорож. мед. журн. : науч.-практ. журн.*  2016. № 2. С. 10-15.
40. Kотелюх М.Ю. Модель визначення прогнозу летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням показників міжклітинного матриксу. *Кардиология : от науки к практике.* 2016. №2 (21). С. 7-18.
41. Котелюх М.Ю. Вплив міжклітинного матриксу на стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2016. Вип. 1 (53), Т.16. С. 125-128.
42. Котелюх М.Ю. Вплив вуглеводного обміну на позаклітинний матрикс у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Проблеми ендокринної патології.* 2016. №1 (55). С. 29‒35
43. Котелюх М.Ю. Гендерні особливості хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13‒14 березня  2015 р. «Організація наукових медичних досліджень Solutem». Дніпропетровськ, 2015. С. 48-50.
44. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін параметрів міокарду лівого шлуночка у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали науково-практичної конференції, 10‒11 квітня 2015 р. «МОН України, Міжнародний гуманітарний університет, Одеський медичний інститут». Одеса, 2015. С. 67-69.
45. Котелюх М.Ю. Особливості вікових змін хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Актуальні питання сучасно медицини: матеріали XII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 16-17 квітня 2015 р. «МОН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна». Харків. 2015. С.30.
46. Котелюх М.Ю. Розповсюдженість хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої, 23‒24 квітня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 161.
47. Котелюх М.Ю. Прогностична значення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої дню науки, 15 травня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 49.
48. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення тенасцину С у розвитку гострого інфаркта міокарда. Сучасні аспекти медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки 2015, 14-15 травня 2015 р. Харків. 2015. С. 85.
49. Котелюх М.Ю. Вивчення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини: конференції з міжнародною участю, присвячена 210-річчю ХНМУ та пам’яті проф. В.М. Хворостинки, 11 вересня 2015 р. Харків. 2015. С. 72-73.
50. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін міокарду лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. С. 112-113.
51. Котелюх М.Ю., Омогунва А.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. ХНМУ. Харків. 2016. С. 118-119.
52. Котелюх М.Ю., Бассел Ю. Показники міжклітинного матриксу та вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Медицина третього тисячоліття : міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р. ХНМУ. Харків. 2017. С. 128.
53. Котелюх М.Ю. Вміст матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10‒11 березня 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків. 2016. С.58-59.
54. Котелюх М.Ю. Вивчення системи матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 24‒25 листопада2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків. 2016. С. 46-47.
55. Котелюх М.Ю. Вивчення гендерних змін у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Проблеми людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31березня 2016 р. «МОЗ України, Харківський національний медичний університет». Харків. 2016. С.99.
56. Котелюх М.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопртеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.   Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2016. С.167.
57. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Зміни компонентів міжклітинного матриксу та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2016. С.168.
58. Котелюх М.Ю. Динаміка рівнів матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. ХХ Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 25-27 квітня 2016 р. «МОЗ, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Обласна асоціація молодих медиків Тернопілля». Харків. 2016. С. 34.
59. Котелюх М.Ю. Вивчення динаміки матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Медична наука та клінічна практика 20 травня 2016р.». 2016. С. 52.
60. Котелюх М.Ю. Особливості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 3: Матеріали XVIІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21-23 вересня 2016 р. С. 138-139*.*
61. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом*. Атеротромбоз.* №1 (2). 2009. С. 96-94.
62. Крюков Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). Самара: ООО "ИПК "Содружество, 2010. 651 с.
63. Кухарчик Г.А., Нестерова Н. Н., Павлова А. М. Использование шкалы GRACE для определения прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011. №1. C. 355-356.
64. Кухарчик Г. А. Матриксные металлопротеиназы и другие биомаркеры в определении прогноза выживаемости у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2013. №2. С. 33-36.
65. Кухарчик Г.А., Политов К.Г., Нестерова H.H. и др. Влияние реваскуляризации миокарда на развитие хронической сердечной недостаточности у больных інфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сердечная недостаточность 2008. Тезисы III конгресса. Москва, 2008. C. 50.
66. Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. Прогностическая значимость матриксних металлопротеиназ и их ингибиторов оценке риска развития ремоделирования миокарда у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2011. № 4. С. 67-71.
67. Липовецкий Б. М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. Диагностика, течение, профілактика. СПб. : Спецлит, 2013. 143 с.
68. Лифшиц В.М., Сидельникова В. И. Медицинские лабораторные анализы. Москва: «Триада-Х», 2003. 312 с.
69. Лупач Н.М., Хлудеева Е. А., Потапов В.Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2010. № 4. С. 71-74.
70. Мараренко О.А., Коваль Е.А., Шевцова А.И. Характер фрагментации фибронектина у больных с острыми коронарными синдромами в ранник сроки заболевания. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.*  2013. № 1. С. 60-63.
71. Мергель Ò. Â. Вплив проведеного стентування в гострий перед інфарктом міокарда на перебіг серцевої недостатності у процесі відновного лікування. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 94-97.
72. Наказ Мiнiстерства охорони здоров’я № 455 вiд 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [Електроний ресурс]. URL: <http://www.moz.gov.ua/ua/>portal/dn\_20140702\_0455.html (дата звернення: 15.03.2015).
73. Наказ МОЗ України № 436 вiд 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевацiї ST» [Електронний ресурс]. URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ dn\_20060703\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/%20dn_20060703_436.html) (дата звернення: 15.03.2015).
74. Островский Ю.П. Шкет А.П., Гелис Л.Г. и др. Экстренная хирургическая реваскуляризация у больных острым коронарным синдромом [Электронный ресурс]. URL:<http://www.cvsa2003.narod.ru> (дата звернення: 15.04.2015).
75. Петюнина О. В., Копица Н. П., Дегтярева О. В. Новое в использовании биомаркеров при остром коронарном синдроме. *Вісник Харківського національного університету.*  2010. Вип. № 19. С. 82-88.
76. Печерина Т. Б., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных інфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология.* 2013. Т. 53, № 6. С. 18-24.
77. Потеряева О. Н., Русских Г. С., Некрасова М. Ф., Шевкопляс О. П. Изменение концентрации матриксных металлопротеиназ-2,7 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Фундаментальные исследования.* 2008. № 1. С. 113-114.
78. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC: пер. Таратухина Е.О. *Российский кардиологический журнал.* 2014. № 3 (107). С. 6-70.
79. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 : пер. Таратухина Е.О. *Российский кардиологический журнал.*2015. № 2 (118). С. 5-81.
80. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2011. Т. ХVIII, № 2. С. 86.
81. Рудакова Л.Е., Беляева Ю. Б., Рахматуллов Ф. К. и др. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2011. № 2 (18). С. 117-127.
82. Самура Т.А. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу – циркулюючого стромелізину-1, матриксної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда. Результати когортного дослідження. *Патологія.* 2012. №1 (24). С. 67-73.
83. Сахарныйдиабет Информационный бюллетень. № 312. Октябрь 2013 г. [Электронный ресурс] URL:<http://www.who.int/ru/> (дата звернення: 17.04.2015).
84. Сердечно-сосудистые заболевания Информационный бюлетень. № 317. Январь 2015 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/> mediacentre/factsheets/fs317/ru/(дата звернення: 18.05.2015).
85. Сиволап В. Д., Михайловська Н.С. Особливості післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Запорожский медицинский журнал.* 2012. №2 (71). С. 56-59.
86. Сиволап В. Д., Кисельов С. М. Регуляція екстрацелюлярного матриксу у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії. *Патологiя.* 2014. №1 (30). С. 56-58.
87. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Гипогликемизирующая терапія больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств. *Кардиология.* 2012. № 3. С. 27-38.
88. Старостин И. В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю. А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде.*Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет».* 2013. №1. С. 19-26.
89. Стронгин Л. Г., Беляева Н. Г., Панова Е. И. Значение гликемического контроляв остром периоде инфаркта миокардау больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.*  2008. №1. С.15-18.
90. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка. *Запорожский медицинский журнал.* 2013. № 6 (81). С. 43-46.
91. Тарасов Р.С., [Ганюков В.И.](http://www.fesmu.ru/elib/search.aspx?author=%22%C3%E0%ED%FE%EA%EE%E2%20%C2.%C8.%22), [Шилов А.А.](http://www.fesmu.ru/elib/search.aspx?author=%22%D8%E8%EB%EE%E2%20%C0.%C0.%22) и др. Прогностическая значимость шкалы SYNTAX в оценке исходов и выбора тактики реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Терапевтический архив.* 2012. № 9. С. 17-21.
92. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М и др.Сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы-9 не связана со степенью ремоделирования левого желудочка сердца после острого инфаркта миокарда. *Врач-аспирант.* 2012. № 5 (54). С. 433-437.
93. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST : Наказ Міністерства охорони здоров’я України № 455 від 02.07.2014 р. Київ, 2014. [Електроний ресурс]. URL: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc204138.html>(дата звернення: 12.02.2015).
94. Хірургічне лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом [Текст] / Інформаційний бюлетень. 2013. Київ. 16 с.
95. Шкала Syntax [Електроний ресурс]. URL: http://www.syntaxscore. com/calc/start.htm (дата звернення: 14.02.2015).
96. Шумаков В. А., Малиновская И. Э. и др. Сахарный диабет у больных острым інфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики. *Український кардіологічний журнал.*2013. № 6. С. 28-32.
97. Шурыгин М.Г., Шурыгина И. А., Дремина Н. Н., Каня О. В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013. Ч. 1., № 2 (90). С. 138-141.
98. Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. *Кардиология.* 2011. № 11. С. 16-21.

99. Al-Majed N.S. et al. Metaanalysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann. intern. med.* 2011. Vol. 154, № 6. P. 401-412.

100. Adler A. I. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. *Diabet Med.* 2008. Vol. 25. Р. 41-46.

101. Ahmed S. H. et al. Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2089-2096.

102. American diabetes association standards of medical care in diabetes – 2016. *The journal of clinical and applied research and education Diabetes care*. 2016. Vol. 39. Suppl. 1. P. S60–S71.

103. Arroyo A. G., Iruela-Arispe M. L. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovascular research.* 2010. Vol. 86. P.226–235.

104. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1880-1890.

105. Blom A.S. et al. Cardiac support device modifies left ventricular geometry and myocardial structure after myocardial infarction. Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1274-1283.

106. Bonnema D. D. et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *J Card Fail.* 2007. Vol. 13. № 7. P. 530–540.

107. Caforio Alida L.P. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal.* 2013. Vol. 34. P. 2636-2648.

108. Cardellini M. et al. TIMP3 Is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by SirT1. *Diabetes.* 2009. Vol. 58. P. 2396–2401.

109. Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2014.Vol. 46 (4). Р. 517-592.

110. Ceauşu M. et al. Simultaneous immunophenotypical assessment of troponin and extracellular matrix molecules in myocardium of patients with sudden cardiac death. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 103-106.

111. Celik A. et al. The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction. *J Clin Med Res.* 2012. Vol.4 (1). P. 20-25.

112. Celik A. The relationship between tenascin C levels and the complexity of coronary lesion after myocardial infarction. *J of atherosclerosis and thrombosis.*– 2011. Vol. 18. P. 693 - 697.

113. Chan D., Ng L.L. Biomarkers in acute myocardial infarction BMC Medicine. 2010. Vol. 34. №8. [Еlectronic resource]. – URL: http://: www. biomedcentral.com/1741-7015/8/34 (дата звернення: 28.12.2014).

114. COMMIT Trial Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo — controlled trial. *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1607-1621.

115. Dai F. et al. Correlation between serum MMP-2 and MMP-9 in patients with acute myocardial infarction before and after PCI. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2009. Vol. 25. P. 716-718.

116. Das S., Maiti A. Matrix metalloproteinases in subjects with type 2 diabetes mellitus: Pattern of MMP-2 and MMP-9 profile in diabetes mellitus type-2. *Patients American international journal of research in formal, Applied & Natural Sciences.* 2013. Vol. 3 (1). Р. 57-60.

117. Deedwania P. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome a scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation.* 2008. Vol.117. P. 1610-1619.

118. Díaz R. et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007. Vol. 298 (20). Р. 2399-2405.

119. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Acute myocardial ischemia: cellular mechanisms underlying ST segment elevation. *J Electrocardiol.* 2014. Vol. 47 (4). P. 486-90.

120. Dollery C.M., Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 625-635.

121. Donahoe S.M. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007. Vol. 298. P. 765-775.

122. Dudek D., Dziewierz A., Chyrchel B. et al. Antiplatelet treatment in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients (ISAR-REACT 2 insight). *Eur Heart J.* 2007. Vol. 9. Suppl. A. P. 2531.

123. Erer H. B. [Guvenc TS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guvenc%20TS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23895622), [Kemik AS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kemik%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23895622) et al. Assessment of tenascin-C levels in ventricular noncompaction/hypertrabeculation patients: a cross-sectional study. *Echocardiography.* 2014. Vol.31. № 2. P. 203-208.

124. Fan D., [Takawale A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takawale%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943504)., [Lee J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943504)., [Kassiri Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kassiri%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22943504). Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis& Tissue repair.* 2012. Vol. 15. № 5. [Еlectronic resource]. URL: <http://www.fibrogenesis.com/> content/5/1/15 (дата звернення: 28.04.2016).

125. Ferreiro J. L.,Angiolillo D. J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011. Vol. 123. P. 798-813.

126. Forte A. Role of myofibroblasts in vascular remodelling: focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovascular Research.* 2010. Vol. 88. P. 395-405.

127. Franz M., [Berndt A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berndt%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19815660)., [Altendorf-Hofmann A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altendorf-Hofmann%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19815660). et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *European Journal of Heart Failure.* 2009. Vol.11. P.1057–1062.

128. Franz M. et al. Gene expression profiling of human extracellular matrix genes in human myocardial tissue of the right atrial auricle: differences in cardiac remodelling between ischemic and valvular heart disease. *European Heart Journal.* 2010. Vol. 31. P.74.

129. Frueh J.,  [Maimari N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maimari%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23650287)., [Homma T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Homma%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23650287)., [Bovens S.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bovens%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23650287). et al. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovascular Research.* 2013. Vol. 99. P. 334-341.

130. Furenes EB, [Arnesen H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arnesen%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19410278)., [Solheim S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Solheim%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19410278). et al. The profile of circulating metalloproteinases after PCI in patients with acute myocardial infarction or stable angina. *Thromb Res.* 2009. Vol. 124. P. 560-564.

131. Fujiwara T.  [Matsunaga T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsunaga%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17879021)., [Kameda K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kameda%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17879021). et al. Nicorandil suppresses the increases in plasma level of matrix metalloproteinase activity and attenuates left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2007. Vol. 22. P. 303-309.

132. Gaber R., Ibrahim W.S., Nofal H. El-sayed, Mahran D. S. Value of serum tenascin-C in patients with acute myocardial infarction. *Alexandria Journal of Medicine.* 2016. [Еlectronic resource]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/> j.ajme.2015.09.003 (дата звернення: 22.03.2016).

133. Gerstein C. Hertzel et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. The *Lancet.* 2014. Vol. 384. № 9958. P. 1936–1941.

134. Golledge J., [Golledge J.](https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/browse?type=author&value=Golledge%2C+J.), [Clancy P.](https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/browse?type=author&value=Clancy%2C+P.) et al. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovascular research.* 2011. Vol. 92. № 1. P. 19-28.

135. Gitte Anselm K et al. High 3-year-mortality rates in females with newly diagnosed diabetes after acute STEMI and NSTEMI in clinical practice in Germany: Results of the SWEETHEART registry. *Circulation.*2011. P.124.

136. Jarosław G., Tomasz Dryja, Zdzisława Kornacewicz-Jachet al. A comparison of the outcome in diabetic and non-diabetic patients with prolonged ST-segment elevation myocardial infarction subjected to primary coronary angioplasty on the basis of the Western Pomerania Database for the year 2003. *Folia Cardiol.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 486-493.

137. Gonzalez M. J. G. et al. Gender disparity persists in the treatment and prognosis of patients with acute coronary syndrome, analysis of a contemporary unicentric registry. *European Heart Journal.* 2015. Vol.54 P. 181.

138. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *AdvExp Med Biol.*Vol. 802. P. 31-47.

139. Hamm Christian W., BassandJean-Pierre, AgewallS.et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2011. № 32. Р. 2999–3054.

140. Hedström E., [Aström-Olsson K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Astr%C3%B6m-Olsson%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21891809)., [Ohlin AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ohlin%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21891809). et al. Initial results of inflammatory response, matrix remodeling, and reactive oxygen species following PCI in acute ischemic myocardial injury in man. *J Invasive Cardiol.* 2011. Vol. 23. P. 371-376.

141. Hessel MH, [Bleeker GB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bleeker%20GB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17728181)., [Bax JJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bax%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17728181)., [Henneman MM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Henneman%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17728181). et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail.* 2007. Vol. 9. № 10. P. 1058-1063.

142. Horne B.D. Multiple-polymorphism associations of seven matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007. Vol. 154. №4. P.751–758.

143. Imanaka-Yoshida K., [Yoshida T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoshida%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25125186)., [Miyagawa-Tomita S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miyagawa-Tomita%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25125186). Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec (Hoboken).* 2014. Vol. 297. № 9. P.1747-1757.

144. Imanaka-Yoshida K., Aoki H. Tenascin-C and mechanotransduction in the development and diseases of cardiovascular system. *Front Physiol.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 283.

145. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in cardiovascular tissue remodeling – from development to inflammation and repair. *Circ. J.* 2012. Vol. 76. P. 2513 - 2520.

146. Imanaka-Yoshida K., [Hiroe M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiroe%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15024713)., [Yoshida T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoshida%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15024713). Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: Multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histopathol.* 2004. Vol. 19. P. 517-525.

147. Jaffre F., [Friedman AE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Friedman%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22610965)., [Hu Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22610965)., [Mackman N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mackman%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22610965). et al. Beta-adrenergic receptor stimulation transactivatesproteaseactivated receptor 1 via MMP-13 in cardiac cells. *Circulation.* 2012. Vol. 125. № 24. P. 2993–3003.

148. Kelly-Cobbs Aisha I. Targets of vascular protection in acute ischemic stroke differ in type 2 diabetes. *Am J Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2013. Vol. 304. № 6. Р. 806–815.

149. . Koteliukh M.Yu. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of acute myocardial infarction. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, May 14‒15, 2015: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv. 2015. P. 80.

1. Koteliukh M. Yu. The study of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 127.
2. Koteliukh M.Yu., Martovytskyi D.V. The study of dynamics of matrix metalloproteinase-13 and tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv. 2016. P. 348-349.
3. Кoteluikh M. A model for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content.[*Georgian Med News.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27348164) 2016. Vol. 254.Р. 32-37.
4. Kukuk S.,[Kretschmer A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kretschmer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25503722)., [Bruck H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bruck%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25503722)., [Roth S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roth%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25503722).et al. Retroperitoneal fibrosis : Development of a biomarker profile for diagnosis and therapy monitoring.*Urologe A.* 2015. Vol. 54. № 1. P. 52-61.
5. Kuliczkowski W., [Urbaniak J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urbaniak%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23788085)., [Hallén J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%C3%A9n%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23788085)., [Woźniak M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wo%C5%BAniak%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23788085).et al. Matrix metalloproteinases and the activity of their tissue inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiologia Polska.*  2013. Vol. 71. № 5. P. 453-463.

155. Leong A. et al. Severe hypoglycemia as an independent coronary artery disease risk factor in diabetes patients of different vascular risk: a retrospective longitudinal cohort study. *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 336.

156. Leeuw van der Joep et al. The incremental value of fourteen novel biomarkers for the prediction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 307.

157. Lewandowski Krzysztof C., [Banach](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Banach%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22291770) E., [Bieńkiewicz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bie%26%23x00144%3Bkiewicz%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22291770) M.,  [Lewiński](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lewi%26%23x00144%3Bski%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22291770) A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. *Arch Med Sci.* 2011. № 7. С. 294-303.

158. Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R.Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report.*Texas Heart Inst. J.* 2010. Vol. 37.№ 3. P. 324 – 327.

159. Lindsey M. L., Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. *Cardiovasc Ther.* 2012. Vol. 30. №1. P. 31-41.

160. Liu P., [Sun M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sun%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16498509)., [Sader S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sader%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16498509). Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2006. Vol. 22. Suppl. B. P. 25-30.

161. Liu H. L.,[Yang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23410871)., [Yang SL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23410871)., [Luo JP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luo%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23410871). et al. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. *ClinTher.* 2013. Vol. 35. P. 261-272.

162. Lopez-Rivera Esther, [Lizarbe](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lizarbe%20TR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15728377) Tania R., [Martínez-Moreno](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mart%26%23x000ed%3Bnez-Moreno%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15728377) Mónica, [López-Novoa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=L%26%23x000f3%3Bpez-Novoa%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15728377) José Miguel et al. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration. *PNAS.* 2005. Vol. 102. № 10. С. 3685-3690.

163. Ma S.,[Yang D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21586275)., [Li D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21586275)., [Tang B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tang%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21586275)., [Sun M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sun%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21586275). Cardiac extracellular matrix tenascin-C deposition during fibronectin degradation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011. Vol. 409. № 2. P. 321-327.

164. Ma Yet al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Eur J Physiol.* 2014. Vol. 466. P. 1113-1127.

165. Malmberg K.,Yusuf S.,Gerstein Hertzel C.et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non–Q-wave myocardial infarction. Results of the registry OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes). *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1014-1019.

166. Melendez-Zajgla J., Pozo Luis Del,  Ceballos G., Maldonado V. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4. The road less traveled. [Electronic resource] *Molecular cancer.*2008 Vol. 85. № 7. P. 1-11. URL :<http://www.molecular-cancer.com/content/7/1/85> (дата звернення: 14.11.2016).

167. Midwood Kim S., [Hussenet T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hussenet%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21818551)., [Langlois B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Langlois%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21818551)., [Orend G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orend%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21818551). Advances in tenascin-C biology.*Cellular and Molecular Life Sciences.* 2011. Vol. 68. P. 3175-3199.

168. Milting H.,[Ellinghaus P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ellinghaus%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18503956)., [Seewald M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seewald%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18503956)., [Cakar H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cakar%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18503956).et al.Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *Heart Lung Transplant.* 2008. Vol. 27. № 6. P. 589-596.

169. Morimoto S., [Imanaka-Yoshida K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Imanaka-Yoshida%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15685595)., [Hiramitsu S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiramitsu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15685595)., [Kato S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kato%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15685595). et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol.* 2005. Vol. 205. № 4. P.460-467.

170. Mukherjee R., [Snipes](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Snipes%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20863528) J. M., [Saunders](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saunders%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20863528) S. M., [Zavadzkas](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zavadzkas%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20863528) J.A. et al.Discordant activation of gene promoters for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases following myocardial infarction. *J Surg Res.* 2012. Vol. 172. №1. P.59-67.

171. Mukherjee R., [Brinsa TA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brinsa%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12566376)., [Dowdy KB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dowdy%20KB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12566376)., [Scott AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scott%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12566376). et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *J Surg Res.* 2012. Vol. 172. №1. P.59–67.

172. Nambi V., [Morrison AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morrison%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19156230).,  [Hoogeveen RC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoogeveen%20RC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19156230).,  [Coresh J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coresh%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19156230). Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors do not predict incident coronary artery disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Texas Heart Inst J.* 2008. Vol. 35. № 4. P. 388-394.

173. Newby A. C. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 614 - 624.

174. Newby A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2008. Vol. 28. P. 2108-2114.

175. Niccoli G., [Giubilato S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giubilato%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23186807)., [Di Vito L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Di%20Vito%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23186807)., [Leo A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23186807). et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *European Heart Journal.* 2013. Vol. 34. Р. 729-741.

176. Niebroj-Dobosz I. Tenascin-C in human cardiac pathology. *ClinChimActa.* 2012. Vol. 413. № 19-20. P. 1516-1518.

177. Oikonen Mervi,[Wendelin-Saarenhovi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wendelin-Saarenhovi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22978719)., [Siitonen N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Siitonen%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22978719)., [Sainio A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sainio%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22978719). et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4 (TIMP4) in a population of young adults: Relations to cardiovascular risk markers and carotid artery intima-media thickness. The cardiovascular risk in young finns study. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2012. Vol. 72. №.7. P. 540-546.

178. Ozluk Ozlem Arican,[Topal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Topal%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25932201) D., [Tenekecioglu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tenekecioglu%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25932201) E., [Peker](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peker%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25932201) T.et al. High tenascin-C levels cause inadequate myocardial blush grade in patients with acute myocardial infarction. *Int J Clin Exp Med.* 2015. Vol. 8 (2). P. 2554-2561.

179. Phatharajaree Wannakorn, [Phrommintikul](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phrommintikul%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17622396) A., [Chattipakorn](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chattipakorn%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17622396) N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2007.Vol. 23. № 9.С. 727-733.

180. Robertson L., [Grip L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grip%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17927738).,  [Mattsson Hultén L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mattsson%20Hult%C3%A9n%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17927738)., [Hulthe J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hulthe%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17927738). et al. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J Intern Med.* 2007. Vol. 262. P. 659-667.

181. Ross S., [Gerstein HC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gerstein%20HC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25825043)., [Eikelboom J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eikelboom%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25825043)., [Anand SS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anand%20SS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25825043). Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2015. Vol. 36. P. 1454–1462.

182. Ryden L. et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases,executive summary. *Europ Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 88-136.

183. Sabatine M.S., [Cannon CP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cannon%20CP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16143698)., [Gibson CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gibson%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16143698)., [López-Sendón JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=L%C3%B3pez-Send%C3%B3n%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16143698). et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *J Am Med Assos.* 2005. Vol. 294. P. 1224-1232.

184. Saglam M., [Karakaya O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Karakaya%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16434834)., [Esen AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esen%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16434834)., [Barutcu I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barutcu%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16434834). et al.Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *Tohoku J Exp. Med.* 2006. Vol. 208. P. 117-122.

185. Sakamoto N., [Hoshino Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoshino%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23532307)., [Misaka T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Misaka%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23532307)., [Mizukami H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mizukami%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23532307). et al. Serum tenascin-C level is associated with coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2014. Vol. 29. №2. Р. 165-170.

186. Sato A., [Hiroe M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiroe%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22633306)., [Akiyama D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Akiyama%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22633306)., [Hikita H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hikita%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22633306). et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. *J Card Fail.*  2012. Vol. 18. № 6. Р. 480-486.

187. Sato A., [Aonuma K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aonuma%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16750702)., [Imanaka-Yoshida K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Imanaka-Yoshida%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16750702)., [Yoshida T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yoshida%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16750702). et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006. Vol. 47. P. 2319 -2325.

188. Selvin E., [Lazo M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lazo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25149362)., [Chen Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25149362)., [Shen L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25149362). et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation.* 2014. Vol. 130. P. 1374-1382.

189. Simionescu M., Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2006. Vol. 176. P. 41-69.

190. Shah V.K., Shalia KK., Nabar A., Pawar PP. Analysis of Soluble Factors During Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevated MI. *Enliven: Clinical Cardiology and Research.* 2015. Vol. 1. Issue 1. [Еlectronic resource]. URL: <http://www.enlivenarchive.org/articles/analysis-of-soluble-factors-during-percutaneous-coronary-intervention-in-st-elevated-mi.html> (дата звернення: 04.05.2015).

191. Shindler D. M., [Palmeri ST](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palmeri%20ST%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10985711)., [Antonelli TA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Antonelli%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10985711)., [Sleeper LA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sleeper%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10985711).et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American college of cardiology.* 2000. Vol. 36 № 3. P. 1097–1103.

192. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007. Vol. 87. №4. P. 1285-1342.

193. Syvolap V. D., Kyselov S. M. Regulation of extracellular matrix in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy. *Патология.* 2014. №1 (30). С. 56-58.

194. Takawale A., [Fan D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fan%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24842912)., [Basu R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Basu%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24842912)., [Shen M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24842912). et al. Myocardial recovery from ischemia-reperfusion is compromised in the absence of tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *Circ Heart Fail.* 2014. Vol. 7. № 4.Р. 652-662.

195. Taki J., [Inaki](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inaki%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25883880) A., [Wakabayashi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wakabayashi%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25883880) H., [Matsunari](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsunari%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25883880) I. et al. Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion. *EJNMMI Research.* 2015. Vol. 5. [Еlectronic resource]. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>pmc/articles/ PMC4393400/ (дата звернення: 15.05.2015).

196. Tamaoki M., [Imanaka-Yoshida K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Imanaka-Yoshida%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15972953)., [Yokoyama K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokoyama%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15972953)., [Nishioka T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nishioka%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15972953). et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol.* 2005. Vol. 167. № 1. Р. 71-80.

197. The European Association for the study of diabetes. *European Heart Journal.* 2015. № 36. P. 1492–1499.

198. Tuomainen A.M. [Kormi I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kormi%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23079500)., [Havulinna AS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Havulinna%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23079500)., [Tervahartiala T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tervahartiala%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23079500).et al. Serum tissue-degrading proteinases and incident cardiovascular disease events. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2014. Vol. 21. №7. P. 806-812.

199. Vacek Thomas P., [Rehman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rehman%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25767394) S., [Neamtu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neamtu%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25767394) D., [Yu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25767394) S.et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vascular Health and Risk Management.* 2015. Vol. 11. P. 173-183.

200. Vanhoutte D., [Schellings M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schellings%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16360129)., [Pinto Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pinto%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16360129)., [Heymans S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heymans%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16360129). Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 604-613.

201. Verschuren J.J.W., [Sampietro ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sampietro%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21206012)., [Pons D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pons%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21206012)., [Trompet S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trompet%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21206012). et al. Matrix metalloproteinases 2 an 3 gene polymorphisms and the risk of target vessel revascularisation after percutaneous coronary intervention : Is there still room for determining genetic variation of MMPs for assessment of an increased risk of restenosis? [*Dis Markers.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21206012) 2010. Vol. 29. P. 265-273.

202. Wilson Eric M., Moainie Sina L.,  Baskin Julia M.,  Lowry Abigail S. et al. Region - and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post–myocardial infarction remodeling. *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 2857-2863.

203. Yao H. C., [Han QF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Han%20QF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23177647)., [Zhao AP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20AP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23177647)., [Yao DK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yao%20DK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23177647). et al. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Heart Lung Circ.*2013. Vol. 22. № 3. P. 184-187.

204. Yao Heng-Chen, Han Qian-Feng,  Zhao Ai-Ping, Yao Dao-Kuo et al. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Heart, Lung and Circulation.* 2013. Vol. 22. P.184-187.

205. Yarbrough W. M., [Baicu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baicu%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993046) C., [Mukherjee](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukherjee%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993046) R., [Laer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Laer%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24993046) An Van et al. Cardiac-restricted overexpression or deletion of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4: differential effects on left ventricular structure and function following pressure overload-induced hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014. Vol. 307. № 5. Р. 752-761.

206. Ye Shu Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 636-645.

207. Zavadzkas J. A., [Stroud RE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stroud%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24637197)., [Bouges S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bouges%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24637197)., [Mukherjee R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukherjee%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24637197). et al. Targeted overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 modifies post-myocardial infarction remodeling in mice. *Circ Res.* 2014. Vol.114. №9. P. 1435-1445.

208. Zeymer U. Diabetes as coronary artery disease equivalent revisited. Results of the prospective REACH-registry. *European Heart Journal.* 2011. Vol. 32. P.65.

**Додатки**

Додаток А.

**Список публікацій здобувача**

1. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2015. №4 (54). С. 111–118. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів)*.
2. Котелюх М.Ю. Вплив вуглеводного обміну на позаклітинний матрикс у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2016. №1 (55). С. 29‒35.
3. Котелюх М.Ю. Вплив міжклітинного матриксу на стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2016. Том 16, Вип. 1 (53). С. 125–128.
4. Котелюх М.Ю.  Зміни міжклітинного матриксу та параметрів кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2 типу. Одеський медичний журнал. 2016. № 2 (154). С. 41 – 45.
5. Котелюх М.Ю Модель визначення прогнозу летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу з урахуванням показників міжклітинного матриксу. Кардиология: от науки к практике. 2016. № 2 (21). С. 7 – 18.
6. Котелюх М.Ю. Модель для визначення прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням вмісту тенасцину С. Запорожский медицинский журнал. 2016. № 2 (95). С. 10–15.
7. Koteliukh M. A model for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content. Georgian Medical News. 2016. №5 (254). С. 32 – 37. Грузія.
8. Патент №110203, UA, МПК G01N 33/00 (2016.01) Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за вмістом тенасцину С / Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г.; Харківський національний медичний університет. – 26.09.2016, Бюл. №18. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку на патент).*
9. Патент №110204, UA, МПК G01N 33/00 (2016.01) Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г.; Харківський національний медичний університет. – 26.09.2016, Бюл. №18. *(Здобувачем розроблено та оформлено заявку, здійснено підготовку матеріалів заявки до друку).*
10. Котелюх М.Ю. Вивчення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини: конференція з міжнародною участю, присвячена 210-річчю ХНМУ та пам’яті проф. В.М. Хворостинки, 11 вересня 2015 р. Харків, 2015. С. 72 – 73.
11. Котелюх М.Ю. Гендерні особливості хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13‒14 березня  2015 р. «Організація наукових медичних досліджень Solutem». Дніпропетровськ, 2015. С. 48 – 50.
12. Котелюх М.Ю. Особливості вікових змін хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 16 – 17 квітня 2015 р. «МОН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна». Харків, 2015. С. 30.
13. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. С. 112 – 113.
14. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін параметрів міокарду лівого шлуночка у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали науково-практичної конференції, 10‒11 квітня 2015 р. «МОН України, Міжнародний гуманітарний університет, Одеський медичний інститут». Одеса, 2015. С. 67 – 69.
15. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 49.
16. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення тенасцину С у розвитку гострого інфаркту міокарда. Сучасні аспекти медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки 2015, 14 – 15 травня 2015 р. Харків, 2015. С. 85.
17. Котелюх М.Ю. Розповсюдженість хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої, 23‒24 квітня  2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 161.
18. Koteliukh M. Yu. The study of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. С. 127.
19. Koteliukh M.Yu. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of acute myocardial infarction. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, May 14‒15, 2015: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2015. P. 80.
20. Котелюх М.Ю. Вивчення гендерних змін у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Проблеми людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31березня 2016 р. «МОЗ України, Харківський національний медичний університет». Харків, 2016. С. 99.
21. Котелюх М.Ю. Вивчення динаміки матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Медична наука та клінічна практика 20 травня 2016 р.». 2016. С. 52.
22. Котелюх М.Ю. Вивчення системи матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 24‒25 листопада 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків, 2016. С. 46 – 47.
23. Котелюх М.Ю. Вміст матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10‒11 березня 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків, 2016. С.58 – 59.
24. Котелюх М.Ю. Динаміка рівнів матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. ХХ   Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 25 – 27 квітня 2016 р. «МОЗ, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Обласна асоціація молодих медиків Тернопілля». Харків, 2016. С. 34.
25. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Зміни компонентів міжклітинного матриксу та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.  Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. С. 168. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
26. Котелюх М.Ю., Омогунва А.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. ХНМУ. Харків, 2016. С. 118 – 119. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
27. Котелюх М.Ю. Особливості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 3: Матеріали XVIІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21 – 23 вересня 2016 р. С. 138 – 139.
28. Котелюх М.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітору металопртеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.   Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук, присвячені пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. С. 167.
29. Koteliukh M.Yu., Martovytskyi D.V. The study of dynamics of matrix metalloproteinase-13 and tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2016. P. 348-349. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
30. Котелюх М.Ю., Бассел Ю. Показники міжклітинного матриксу та вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Медицина третього тисячоліття : міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 16 – 17 січня 2017 р. ХНМУ. Харків, 2017. С. 128. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
31. Котелюх М.Ю.Виявлення змін міжклітинного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу залежно від тактики лікування. Тези доповідей 86-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині», Івано-Франківськ, 23 – 24 березня 2017 р. С. 111 – 112.
32. Koteliukh M., Martovytskyi D. Prognosis of acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content. Warsaw international medical congress, Warsaw, Poland, May 11th – 14th 2017. P. 234. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*

**Додаток Б.**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Актуальні питання сучасно медицини: матеріали XII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 16-17 квітня 2015 р. «МОН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна». Харків, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
2. Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої, 23‒24 квітня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
3. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої дню науки, 15 травня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
4. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, May 14‒15, 2015: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
5. Сучасні аспекти медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки 2015, 14-15 травня 2015 р. Запоріжжя, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
6. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини: конференції з міжнародною участю, присвячена 210-річчю ХНМУ та пам’яті проф. В.М. Хворостинки, 11 вересня 2015 р. Харків, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
7. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. – стендова доповідь та публікація тез.
8. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2015. – стендова доповідь та публікація тез.
9. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. ХНМУ. Харків, 2016. – стендова доповідь та публікація тез.
10. Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам’яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. – стендова доповідь та публікація тез.
11. 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2016. – стендова доповідь та публікація тез.
12. Щорічні терапевтичні читання : медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекцйних захворювань: погляд у майбутнє : наукова-практична конференція з міжнародою участю, 20 квітня 2017 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2017. – стендова доповідь та публікація тез.