МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Борзова-Коссе Соф’я Ігорівна

УДК 616.127-005.8-036.11-056.257-078:57.088.6:616.124.2-007.6(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

Роль тромбоспондину-2 і остеопонтину в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння

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 Борзова-Коссе С.І

Науковий керівник:

завідувач кафедри внутрішньої

медицини № 2, клінічної імунології та алергології

імені академіка Л.Т. Малої

почесний професор ХНМУ,

академік АН Вищої освіти України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор Кравчун Павло Григорович

Харків -2018

**АНОТАЦІЯ**

*Борзова-Коссе С.І.* Роль тромбоспондину-2 і остеопонтину в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння. –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.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишаться однією з провідних медико-соціальних проблем в світі, не дивлячись на великі досягнення в питаннях його діагностики та лікування. В той же час зростає кількість осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням, яке само по собі викликає структурно-функціональні зміни міокарду, а в поєднанні з некрозом серцевого м’язу, який виникає при гострому інфаркті міокарду, погіршує його перебіг і прогноз. Велика роль в організації структури позаклітинного матриксу міокарда та його реорганізації при загоєнні ГІМ та формуванні адаптаційного постінфарктного ремоделювання належить матрично-клітинним протеїнам, серед яких досить важливими є остеопонтин (ОС) та тромбспондин-2 (ТСП-2).

У дослідження було залучено 105 хворих на гострий інфаркт міокарда. Хворі були розподілені на групи, в залежності від наявності або відсутності ожиріння. До основної (1 групи) увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=73). У 69 хворих з ожирінням діагностовано Q позитивний ІМ, а 35 хворих з ожирінням мали Q негативний ІМ. Групу порівняння (2 групу) склали хворі на ГІМ без ожиріння (n=32). У якості контрольної групи були обстежені 30 практично здорових осіб.

У дисертаційній роботі визначено зростання активності остеопонтина на 27,4% разом із збільшенням концентрації тромбоспондина-2 на 34,6 % за наявності ожиріння у хворих з гострим інфарктом міокарда. Зростання міокардіально-артеріальної ригідності одночасно з дилятацією порожнини лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння, а при прогресуванні ожиріння порожнин — лівого шлуночка та лівого передсердя, відбувалось за умов наявності високих концентрацій регулятора конфігурації позаклітинного матрикса остеопонтина (93,69 – 140,18 нг/мл) на тлі високих значеннь атерогенних фракцій ліпідів при низьких антиатерогенних показниках.

У хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q рівень ТСП-2 достовірно перевищував такий у хворих з ГІМ без зубця Q на 58,17 % (р<0,05). За параметром ТрІ, який відображує ступінь некротичного ураження кардіоміоцитів, знайдено вірогідні відмінності у вигляді зростання даного маркера на 7,78 % (р<0,05) при ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими, що мали ГІМ без зубця Q. За рівнем остеопонтину, виявлено тенденцію до зростання у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими на ГІМ без зубця Q.

У хворих з ГІМ та ожирінням спостерігається вірогідне зростання остеопонтинемії на 90,69% при порівнянні з групою контролю, представленою здоровими особами. Концентрація ТРС-2 у хворих з ГІМ та ожирінням достовірно перевищувала рівні даного параметра у контрольній групі  (р <0,05). У хворих з ГІМ без ожиріння при зіставленні з групою контролю знайдено відмінності у вигляді збільшеної концентрації остеопонтину (р<0,01). Провідними змінами у роботі компонентів екстрацелюлярного матриксу у хворих з ГІМ є стабільно висока при різному ступені ожиріння гіпертромбоспондинемія разом з пропорційним до ступеня ожиріння та збільшення об’єму жирової тканини абдомінальної області зростання рівня остеопонтину.

Визначено прямі кореляційні зв'язки між ТСП-2 і рівнем ЗХ (r=0,33; p<0,05), КА (r=0,30; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,33; p<0,05), ТГ (r=0,35; p<0,05). Концентрація ОСП мала зв'язки подібної спрямованості з ТГ (r=0,35; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,31; p<0,05). Що стосується ХС ЛПВЩ, обидва маркери, що вивчаються, а саме ТСП-2 і ОСП, встановили слабкі зв'язки зворотнього характеру з ХС ЛПВЩ (r=-0,37; p<0,05 та r=-0,31; p<0,05 відповідно). Отримані результати свідчать про зростання проатерогенних і зменшення антиатерогенних фракцій ліпідограми за умов зростання активності ТСП-2 та ОСП.

Наявність ожиріння у хворих з ГІМ супроводжується змінами морфо функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у вигляді дилятації, а при прогресуванні ожиріння – дилатації ЛП та ЛШ з більш виразним зниженням конт рактильної здатності. У хворих на ГІМ з ожирінням знайдено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією ОСП та рівнем КДР (r=0,48; p<0,05), КСР (r=0,39; p<0,05), КДО (r=0,68; p<0,05) та негативний зв'язок з ФВ (r=-0,41; p<0,05). Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв'язку між параметром міокардіально-артеріальної жорсткості та ІМТ (r=0,33; p<0,05).

У хворих на ГІМ та ожиріння, які мали більш низькі значення ОТ (менше Медіни (Ме)) зв'язок залишився слабким за силою (r=0,32; p<0,05). На відміну від хворих з ОТ менше Ме, у осіб з ГІМ та ожирінням при ОТ більше Ме достовірно зростає сила зв'язків, а саме визначається середній за силою зв'язок прямого параметру (r=0,61; p<0,05). Тобто зростання об'єму адипоцитарної тканини абдомінального регіону супроводжувалось збільшенням міокардіальної-артеріальної жорсткості у хворих з ГІМ та ожирінням. У хворих з ожирінням та ГІМ залежно від наявності зубця Q, встановлено зростання КДО на 18,93 % (р<0,05), КСО на 29,42% (р<0,05), КДР на 14,17% (р<0,05), та зниження ФВ на 16,69% (р<0,05) порівняно з хворими на ГІМ без зубця Q, тобто наявність ГІМ з зубцем Q при ожирінні асоціювалася із більш значними за об'ємом розмірами ЛШ та зниженням інотропної здатності серця.

Аналіз динаміки параметрів екстрацелюлярного матриксу через 6 місяців під впливом лікування з залученням зофеноприлу та спіронолактону у хворих після перенесеного ІМ з низькою ФВ за наявності ожиріння продовжував зменшення концентрації ТСП-2 на 18% т аОСП на 19 %, а також менш значущого зменшення рівня ТСП-2 (на 13%) та ОСП (на 15%) на тлі лікування еналаприлом та спіронолактоном. Виявлено достовірне зменшення об'єму ЛП на 7,6 % (р<0,05), рівнів КДО на 19,3 (р<0,05), КСО на 16,3% (р<0,05), ІММЛШ на 11,2% (р<0,05) та зростання ФВ на 12,65 % (р<0,05) на тлі стандартного лікування із залученням зофеноприлу. Залучення до стандартної схеми лікування еналаприлу призводило до менш виразної зміни динаміки показників структурно-функціонального стану лівого шлуночку у вигляді достовірного зниження розміру КДО на 10,06 % (р<0,05), КСО на 10,77 (р<0,05), ІММЛШ на 9,7% (р<0,05).

В результаті дослідження виявлено, що концентрація остеопонтину більше 89,6 нг/мл супроводжувалось розвитком несприятливого ремоделювання міокарда з низькою скорочувальною здатністю у віддаленому постінфарктному періоді у хворих з ожирінням. Виразність лейкоцитозу та гіпертромбоспондинемія асоціювались із трансмуралізацією зони некрозу у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST при ожирінні. Збільшення сироваткового рівня тромбоспондина-2 вище 40,41 нг/мл виявив прогностичну інформативність у відношенні розвитку  Q- позитивного інфаркта міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності ожиріння.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи розширила наукові дані стосовно оцінки рівня тромбоспондину-2 як індикатора трансмуралізації інфаркту міокарду у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння.

Визначено роль остеопонтину як предиктора розвитку несприятливого типу постінфарктного ремоделювання у хворих з гострим інфарктом міокарду та ожирінням. Отримано нові данні щодо можливісті індивідуалізації тактики ведення хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням абдомінального типу.

Продемонстровано, що гіперактивність остеопонтину та тромбоспондину-2 у хворих з гострим інфарктом міокарду взаємозчеплені з ступенем ожиріння та об’ємом адипоцитарної тканини абдомінального регіону.

Визначено, що гіперостеопонтинемія обумовлює зростання міокардіально-артеріальної регідності та дилятаціїї лівого шлуночка за умов збільшення об’єму талії більше медіани.

Практичне значення одержаних результатів впроваджено у практику шляхом прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння за вмістом тромбоспондину-2,сироватковий рівень якого вище 40,41 нг/мл володіє високою предикторною інформативністю.

Використання закладами охорони здоров'я у складі моделі концентрації тромбоспондину-2, виразності лейкоцитозу на 1-2 добу захворювання на ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні сприяло оптимізації прогнозу поширення зони некрозу.

Розроблений спосіб прогнозування несприятливого ремоделювання ЛШ надало змогу прогнозувати його розвиток у віддаленому постінфарктному періоді у хворих з ожирінням при зростанні сироваткового рівня ОСП більше 89,6 нг/мл.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, матриксні металопротеїнази, тромбоспондин-2, остеопонтин, ожиріння.

**SUMMARY**

*Borzova-Kosce SI* The role of thrombopontin-2 and osteopontin in remodeling the left ventricle in patients with acute myocardial infarction and obesity. -Calification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.02 "Internal Diseases". - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2017.

Acute myocardial infarction (AMI) will remain one of the leading medical and social problems in the world, despite the great achievements in its diagnosis and treatment. At the same time, the number of people with excess body weight and obesity increases, which in itself causes structural and functional changes in the myocardium, and in combination with necrosis of the cardiac muscle, which occurs during acute myocardial infarction, worsens its course and prognosis. An important role in the organization of the structure of the extracellular matrix of the myocardium and its reorganization in the healing of AMI and the formation of adaptive post-infarction remodeling belongs to the matrix-cellular proteins, among which osteopontin (OS) and thrombopontin-2 (TPP-2) are very important.

The study involved 105 patients with acute myocardial infarction. The patients were divided into groups, depending on the presence or absence of obesity. The main (group 1) included patients with AMI in combination with obesity (n=73). Q-positive MI was diagnosed in 69 patients with obesity, and 35 patients with obesity had Q-negative MI. The comparison group (group 2) consisted of patients without adiposity (n=32). As a control group, 30 practically healthy individuals were examined.

In the dissertation, the increase in the activity of osteopontin was determined at 27,4% with an increase in the concentration of thrombosporin-2 by 34,6% in the presence of obesity in patients with acute myocardial infarction. Growth of myocardial arterial rigidity simultaneously with the dilation of the left ventricular cavity in patients with acute myocardial infarction in the presence of obesity, and with the progression of obesity of the cavities - the left ventricle and the left atrium, occurred in the presence of high concentrations of the regulator of the configuration of the extracellular matrix osteopontin (93,69 - 140,18 kg/ml) against the background of high values of atherogenic lipid fractions at low anti-atherogenic rates.

In patients with obesity and AMI with a Q, the level of TSP-2 significantly exceeded that in patients with AMI without a Q wave of 58,17% (p<0,05). By TRI, which reflects the degree of necrotic lesion of cardiomyocytes, the probable differences in the growth of this marker were found to be 7,78% (p<0,05) in Qi-amygdala with Q tone compared to patients with GI without Q. According to the level of osteopontin , there was a tendency to increase in obesity and Q-type AMIs compared to those without GI without Q.

In patients with AMI and obesity, a significant increase in osteopontinemia is observed at 90,69% compared to a control group presented by healthy individuals. The concentration of TRS-2 in patients with AMI and obesity significantly exceeded the levels of this parameter in the control group (p <0,05). In patients with AMI without obesity, in comparison with the control group, differences were found in the form of increased concentrations of osteopontin (p <0,01). The leading changes in the work of the extracellular matrix components in patients with AMI are stably high with varying degrees of obesity, hypertrombosponidinemia with proportional to the degree of obesity and increased fat tissue in the abdominal region of the increase in the level of osteopontin.

Direct correlation bonds between TPP-2 and the level of HF (r=0,33; p<0,05), CA (r = 0,30; p <0,05), LDL cholesterol (r = 0,33 ; p <0,05), TG (r=0,35, p<0,05). Concentration of OSP had bundles of similar orientation with TG (r=0,35; p<0,05), LDL cholesterol (r = 0,31; p <0,05). In the case of HDL cholesterol, both markers studied, namely TSP-2 and OSP, found weak linkages of reverse character with HDL cholesterol (r=-0,37; p<0,05 and r =-0,31; p<0,05 respectively). The obtained results testify to the growth of proatherogenic and reduction of antiatherogenic fractions of lipidograms in the conditions of growth of TSP-2 activity and OSB.

The presence of obesity in patients with AMI is accompanied by changes in the morpho functional parameters of the left ventricular myocardium in the form of dilation, and with the progression of obesity - dilatation of LP and LS with a more pronounced decrease in contractile ability. In patients with AMI with obesity, direct correlation was found between the concentration of SDS and the level of CDR (r=0,48; p<0,05), DAC (r=0,39; p<0,05), KDO=0,68; p<0,05) and negative correlation with PV (r=0,41; p<0,05). Correlation analysis showed a direct relationship between the parameter of myocardial arterial rigidity and BMI (r = 0,33; p <0,05).

In patients with GI and obesity, which had lower OT values (less than Me), the relationship remained weak in strength (r = 0,32; p <0,05). Unlike patients with OT fewer than Me, in persons with GI and obesity in OT more, the strength of ties increases significantly, namely, the average strength of the connection of the direct parameter is determined (r = 0,61; p<0,05) . That is, the increase in adipocytic tissue in the abdominal region was accompanied by an increase in myocardial-arterial stiffness in patients with GI and obesity. In patients with obesity and AMI, depending on the presence of Q, a KDO increase was found to be 18.93% (p <0,05), CSF was 29,42% (p<0,05), CCD was 14,17% (p<0,05), and the decrease in PV was 16,69% (p<0,05) compared with those without GIM without Q, that is, the presence of GI with a Q-toxin during obesity was associated with a larger volume of LS size and decrease inotropic cardiac capacity.

Analysis of the dynamics of extracellular matrix parameters after 6 months under the influence of treatment with the involvement of zofenopril and spironolactone in patients with post-transmitted MI with low PV in the presence of obesity continued to decrease the concentration of TSP-2 by 18% t of aOSP by 19%, as well as a less significant decrease in TBI-2 (13%) and OSS (by 15%) against enalapril treatment and spironolactone treatment. A significant decrease in the amount of LP was detected by 7,6% (р<0,05), the levels of KDO by 19,3 (р<0,05), CSR by 16,3% (р<0,05), LVMMI by 11,2% (p<0,05), and the increase in PV on 12,65% (р<0,05) against the standard treatment with the use of zofenopril. Involvement in the standard enalapril treatment regimen led to a less pronounced change in the dynamics of the structural-functional status of the left ventricle in the form of a significant decrease in the size of the KDO by 10,06% (р<0,05), CSО by 10,77 (р<0,05), LVMMI by 9,7% (p<0,05).

 As a result of the study, it was found that osteopontin concentrations greater than 89.6 ng / ml were accompanied by the development of unfavorable remodeling of myocardium with low contractility in the remote postinfarction period in obese patients. The severity of leukocytosis and hyperthrombosponidemia were associated with transmuralization of the necrosis area in patients with acute coronary syndrome with elevation of the ST segment during obesity. An increase in serum thrombospondin-2 levels above 40,41 ng / ml has proven predictive information on the development of Q-positive myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome, accompanied by elevation of the ST segment, in the presence of obesity.

The scientific novelty of the obtained results of the dissertation expanded the scientific data regarding the evaluation of thrombopontin-2 levels as an indicator of transmuralization of myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome, accompanied by elevation of the ST segment, in the presence of concomitant obesity.

The role of osteopontin as a predictor of unfavorable type of post-infarction remodeling in patients with acute myocardial infarction and obesity has been determined. New data on the possibility of individualizing the tactics of management of patients with acute myocardial infarction with adjuvant obesity of the abdominal type were obtained.

It has been demonstrated that hypertonicity of osteopontin and thrombopontin-2 in patients with acute myocardial infarction is interconnected with the degree of obesity and the volume of adipocytic tissue of the abdominal region.

It has been determined that hyperosteponotinamemia causes an increase in myocardial arterial regurgitation and dilatation of the left ventricle in conditions of increase in the waist volume of more than the median.

The practical significance of the results obtained is introduced into practice by predicting the development of Q-positive myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome, accompanied by elevation of the ST segment, in the presence of concomitant obesity with the content of thrombopontin-2, whose serum levels above 40.41 ng / ml are high predictive informative.

The use of health care facilities in the model of thrombopontin-2 concentration, the severity of leukocytosis in the 1-2 day of the disease on SCS with the elevation of the ST segment in obesity contributed to the optimization of the prediction of the proliferation of necrosis.

The developed method for predicting an adverse regimen of LV has allowed to predict its development in the remote postinfarction period in obese patients with an increase in serum OCP of more than 89,6 ng/ml.

Key words: acute myocardial infarction, matrix metalloproteinases, thrombopondin-2, osteopontin, obesity.

**Список публікацій здобувача**

1. Борзова-Коссе, С. І., та П. Г. Кравчун. "Рівень остеопонтину за умов коморбідності гострого інфаркту міокарда та ожиріння." *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії* 16.2 (54) (2016).
2. Борзова-Коссе, С. І., та П. Г. Кравчун. "Остеопонтинемія та ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від ступеня тяжкості ожиріння." *Проблеми ендокринної патології.* 4 (58) (2016) 23-28.
3. Борзова-Коссе, С. И. "Тромбоспондин-2, тропонин и параметры лейкоцитарной формулы как прогностические маркеры развития q-позитивного инфаркта миокарда у больных с ожирением." *MEDICAL SCIENCES*: 35.
4. Борзова-Коссе, С. І., та Н. Г. Риндіна. "Модель прогнозу розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння." *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії* 17.1 (57) (2017).
5. Борзова-Коссе, С. І., П. Г. Кравчун, та Н. Г. Риндіна. "Модель прогнозу дилатації лівих порожнин серця після перенесеного інфаркту міокарда протягом 6-місячного терміну спостереження за наявності супутнього ожиріння." *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії* 17.2 (58) (2017).
6. Борзова-Коссе С.І. "Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных с ХСН и ожирением." *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків: ХНМУ*( 2011):28-29
7. Борзова-Коссе С.І. "Особливості ремоделювання серця у хворих на серцеву недостатність з метаболічним синдромом" *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів – Харків: ХНМУ.* – 2012. – С. 82.
8. Борзова-Коссе С.І., О.Ю. [Борзова](http://repo.knmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%91%D0%BE%D1%80%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%2C+%D0%9E%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B0+%D0%AE%D1%80%D1%96%D1%97%D0%B2%D0%BD%D0%B0), М. І. [Кожин](http://repo.knmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%9A%D0%BE%D0%B6%D0%B8%D0%BD%2C+%D0%9C%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D0%BE+%D0%86%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87), та С.О. Пилипенко "[Переваги використання зофеноприлу у ранні терміни гострого інфаркту міокарда](http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/9053)" *Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття :матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої памʹяті академіка Л.Т. Малої, НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН»* (2015):46
9. Борзова-Коссе С.І., М. І. [Кожин](http://repo.knmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%9A%D0%BE%D0%B6%D0%B8%D0%BD%2C+%D0%9C%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D0%BE+%D0%86%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87), та С.О. Кудрік "[Особливості раннього постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда і супутнім ожирінням](http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/10551)" *Український кардіологічний журнал. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України* (2015):65.
10. Борзова-Коссе С.І., С.О. Пилипенко, та М.О. Іпатова "[Роль ремоделювання міокарда лівого шлуночка в прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом](http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/10316)" *Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи : матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки (*2015.) :15.
11. Борзова-Коссе С.І. "Застосування тромбоспондину-2 в моделі прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих із супутнім ожирінням." *Український кардіологічний журнал. Додаток 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, Київ. (*2016):93.
12. Борзова-Коссе С.І., О.Ю. Борзова, та Т.О. Балашова "Залежність остеопонтинемії від наявності ожиріння у хворих на гострий інфаркт міоікарда" *«Ендокринна патологія у віковому аспекті»: Матеріали XIV науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 24-25 листопада 2016 р.): збірник тез / ДУ Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, ДУ Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. – Харків* (2016):18-19
13. Борзова-Коссе С.І., Н.Г. Риндіна, та О.Ю. Борзова "Порівнювальна характеристика показників тромбоспондину-2 у хворих з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з ожирінням." *Український кардіологічний журнал. – 2017. – Додаток 1: Матеріали XVІII Національного конгресу кардіологів України, Київ (*2017):100.
14. Пат. № 119276, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). "Спосіб прогнозування активності остеопонтину у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння." С.І. Борзова-Коссе; Харківський національний медичний університет. – № u 2017 00602; заявл. 23.01.2017; опубл. 25.09.2017, Бюл. №18.
15. Пат. № 117454, Україна, МПК G01N 33/53 (2006.01). "Спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням." С.І. Борзова-Коссе, П.Г. Кравчун; Харківський національний медичний університет. – № u 2017 00590; заявл. 23,01.2017; опубл. 26.06.2017, Бюл. №12.
16. Борзова-Коссе С.И. и У. Хушвактов "Показатели остеопонтина у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением" *Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан* (2016):19

ЗМІСТ

Анотація……………………………………….……......…………………………2

Зміст…………………………………………………………………..…………..14

Перелік умовних позначень, символів..………………………………………..17

Вступ……………………………………………………………………………...19

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……………………………………………….25

1.1.Особливості ремоделювання лівого шлуночка при коморбідності гострого інфаркту міокарда та ожиріння……….…………………….....25

1.2. Роль остеопонтину та тромбоспондину-2 в формуванні структурно-функціональних змін міокарду лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда на тлі ожиріння ………...…………………….…...35

1.3. Терапевтичнi аспекти при гострому інфаркті міокарда у хворих з ожирінням……………………………………………………..…………40

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………..….49

1. Клінічна характеристика обстежених хворих…………………..…49
2. Методи дослідження……………………………………………......55

РОЗДІЛ 3. РІВЕНЬ ОСТЕОПОНТИНУ, ТРОМБОСПОНДИНУ, ТРОПОНІ-

НУ І У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА СУПУТ-

НІМ ОЖИРІННЯМ……………………………………………………….65

3.1.Зміни концентрації остеопонтину, тромбоспондину, Тр І та морфофункціональних параметрів у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від параметрів у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння…………………….………………………………………....…65

3.2. Рівні остеопонтина, тромбоспондина-2 та Тропоніну І у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від ступеня тяжкості ожиріння……………………………………………………………...…..68

3.3. Характеристика змін концентрації остеопонтину, тромбоспонди-ну-2 та Тропоніну І у хворих з ожирінням та гострий інфаркт міокарда залежно від наявності зубця Q…………...………..……………….…....70

3.4. Аналіз гендерних особливостей остеопонтинемії та тромбоспондинемії у хворих з гострий інфаркт міокарда та ожиріння…………………………………...……..………………..…….72

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МІОКАРДА, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І ЛІПІДОГРАМИ ТА АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ СТАНУ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ З АКТИВНІСТЮ ОСТЕОПОНТИНА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ……………………………………………………………….73

4.1. Зміни структурно-функціональних показників міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда із супутнім ожирінням та без нього….....73

4.2. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від ступеня тяжкості ожиріння....….….………...….76

4.3. Показники кардіогемодинаміки у хворих з ожирінням залежно від наявності зубця Q при гострому інфаркті міокарда…..………………..78

4.4.Аналіз взаємин між остеопонтином, тромбоспондином-2 та показниками кардіогемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням………….…...…………………………………..79

4.5. Параметри антропометрії та фракції ліпідограми у хворих з гострим інфарктом міокарда та супутнім ожирінням……………...…..83

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ, ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, ОСТЕОПОНТИНОМ ТА ТРОМБОСПОНДИНОМ-2 У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯМ………………………………………….88

РОЗДІЛ 6. ПРОГНОСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТРОМБОСПОНДИНУ-2 ТА ОСТЕОПОНТИНУ ЩОДО РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТА МІОКАРДА У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ..…………......99

РОЗДІЛ 7. СТАН ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ ОСТЕОПОНТИНУ, ТРОМБОСПОНДИНУ-2 ПІД ВПЛИВОМ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ ЗА УМОВ СИСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ………...............................................................................111

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………….120

ВИСНОВКИ……………………………………………………………….…..141

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………………..143

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………...….144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АКТГ – адренокортикотропний гормон

АО – абдомінальне ожиріння

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку

ЗХ – загальний холестерин

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента

ІМТ – індекс маси тіла

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГСН – гостра серцева недостатність

ІМ – інфаркт міокарда

ІММЛШ- індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КГ – концентрична гіпертрофія

КДД – кінцевий діастолічний діаметр

КДО – кінцево - діастолічний об´єм

КДР – кінцево – діастолічний розмір

КСД – кінцевий систолічний діаметр

КСО – кінцево - систолічний об´єм

КСР – кінцево - систолічний розмір

КФК - креатинінфосфокіназа

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

ММП – матриксні металопротеїнази

МС – метаболічний синдром

ОС – об´єм стегна

ОТ – об´єм талії

ОТ/ОС – відношення об´єму талії до об´єму стегна

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ТрІ – тропонін І

ТГ – тригліцериди

ТЗС – товщина задньої стінки

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УО – ударний об’єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХСН – хронічна серцева недостатність

ОСП – остеопонтин

ТСП-2 – тромбоспондин-2

ВСТУП

На сьогоднішній день гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається лідером серед причин смерті від серцево-судинних захворювань в світі і Україна не є винятком [1,2]. Одним з факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), асоційованих з ризиком виникнення ГІМ, є ожиріння. За даними ВООЗ, опублікованими в жовтні 2017 [3], частота ожиріння в світі збільшилася в 2 рази в порівнянні з 1980 роком. Результати вибіркових досліджень, проведених в Україні, дозволяють припустити, що в даний час 30 % працездатного населення нашої країни має надлишкову масу тіла та 25 % - ожиріння [4].

У пацієнтів з ГІМ, загибель частини функціонуючого міокарда лівого шлуночка (ЛШ) ініціює компенсаторні зміни серця, що зачіпають його розміри, геометрію та функцію, що об'єднується поняттям постінфарктного ремоделювання. У частини пацієнтів результатом ремоделювання є тривала стабілізація розмірів і функції ЛШ, що супроводжується досить сприятливим серцевим прогнозом. Разом з тим, в інших хворих воно переходить у фазу дезадаптації, яка супроводжується гемодинамічно невигідним, надмірно вираженим і прогресуючим збільшенням ЛШ і зниженням його скоротливості [5].

Велика роль в організації структури позаклітинного матриксу міокарда та його реорганізації при загоєнні ГІМ та формуванні адаптаційного ремоделювання в постінфарктний період належить так званим матрично-клітинним протеїнам, які самі по собі не є структурними компонентами, але модулюють функцію клітин, що забезпечує формування позаклітинного матриксу міокарда. Найбільш істотну роль серед цих білків відіграють так звані регулятори активності матриксних металопротеїназ (ММП): тенасцин-С і тенасцин-Х, тромбоспондин-1, тромбоспондин-2, остеонектин і остеопонтин, які активно продукуються в ембріогенезі. Надалі їх експресія різко знижується та підвищується знову при пошкодженні тканини. Вони регулюють міграцію та проліферацію клітин, задіяних у відновленні пошкоджених тканин. Їх активність реалізується за допомогою впливу на специфічні мембранні рецептори та модуляції експресії й активності різних цитокінів, факторів росту та протеїназ.

Важливим регулятором постінфарктного ремоделювання міокарда є остеопонтин (цитокін early T-cell activation-1). Він являє собою адгезивний глікофосфопротеін, що взаємодіє з αvβ1, v 3 і v 5 інтегринами і CD44 рецепторами, колагеном і фібронектином [6]. Стимулює синтез колагену, інгібує активність матриксних металопротеїназ, регулює організацію позаклітинного матриксу та його стабілізацію. При дефіциті остеопонтину порушується перебіг постінфарктного ремоделювання що супроводжується дилатацією ЛШ. Після розвитку ГІМ остеопонтин максимально експресується на 2-у—3-ю добу захворювання та локалізується в інтерстиції міокарда [7]. При цьому його кількість у зоні інфаркта значно вище, ніж у віддалених ділянках міокарда. Вважається, що остеопонтин при ГІМ експресують переважно запальні та коллагенпродукуючі клітини [8]. Одним з ключових механізмів, що визначають ефект остеопонтина в постінфарктному ремоделюванні міокарда, є гальмування активності матриксної металлопротеїнази, стимульованої цитокінами гострої фази, яке опосредується протеїнкіназою C-дзета [9] . Важливо відзначити, що експресія остеопонтину при ГІМ підвищена в інтерстиціальній фіброзній тканини інтактних ділянок міокарда, у той же час достатні його рівні необхідні для запобігання дилатації ЛШ, що свідчить про його значення для регуляції адаптивного постінфарктного ремоделювання [10].

Основні функції тромбоспондину-1 і тромбоспондину-2 - активізація трансформуючого фактору росту -β1, інгібування ангіогенезу, клітинна деадгезія [11]. Крім цього, тромбоспондин-2 зв'язує фібробласти з білками матриксу, зокрема фібронектином, й ініціює їх міграцію в зоні ушкодження, а також пригнічує активність ММП-2. Нестача тромбоспондину-2 порушує структуру міокардіального матриксу. Встановлений прямий взаємозв'язок між вмістом тромбоспондину-2 і ризиком виникнення розриву стінки міокарда лівого шлуночка в перші 3 доби постінфарктного періоду, що обумовлено здатністю тромбоспондину-2 знижувати активність ММП-2 і сприяти накопиченню анормальних фібрил колагена. Таким чином основна біологічна роль тромбоспондину-2 і остеопонтину зводиться до регулювання складу, цілісності та просторової конфігурації позаклітинного матриксу як основного компонента, що забезпечує ефективне збереження пасивно-еластичних якостей стінки міокарда.

Однак на сьогоднішній день багато питань пов'язаних з впливом остеопонтину і тромбоспондину-2 на процеси ремоделювання міокарда при ГІМ потребують подальшого вивчення. Великий інтерес являє можливість прогнозування несприятливого перебігу ГІМ, зокрема розривів міокарда, на основі вивчення кількісного вмісту тромбоспондину-2 . Також актуальним є питання вивчення медикаментозного впливу на рівні цих речовин і, тим самим, оптимізацію лікування ГІМ та попередження розвитку ускладнень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами***.* Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014 – 2016 рр.). Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури щодо особливостей стану гемодинаміки у хворих на гострий ГІМ з ожирінням, набір груп для спостереження, аналіз нейрогуморальних показників у хворих на ГІМ та ожиріння.

**Мета і завдання дослідження**. Метою дослідження є підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням на підставі вивчення патогенетичної ролі остеопонтину та тромбоспондину-2 в процесах ремоделювання лівого шлуночка.

Виходячи з поставленої мети, визначено такі основні завдання дослідження:

1. Вивчити активність параметрів екстрацелюлярного матриксу (остеопонтину, тромбоспондину-2), маркера некрозу міокарда (Тропоніна І) у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності або відсутності ожиріння.
2. Визначити показники антропометрії, стан параметрів ліпідограми та кардіогемодинаміки, та оцінити значення регулятора конфігурації параметрів позаклітинного матриксу остеопонтину у ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та супутнє ожиріння.
3. Установити характер взаємозв'язків між маркером пошкодження міокарда тропоніном І, показниками кардіогемодинаміки, ліпідограми, антропометрії та остеопонтином, тромбоспондином-2 у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від наявності та ступеня ожиріння.
4. Оцінити вплив стандартної терапії на показники екстрацелюлярного матриксу, структурно-функціональні порушення міокарду лівого шлуночку у хворих з низькою фракцією викиду після перенесеного гострого інфаркта міокарда залежно від наявності ожиріння абдомінального типу.
5. Дослідити прогностичне значення остеопонтину та тромбоспондину-2 щодо розвитку гострого інфаркта міокарда та ремоделювання міокарда у віддаленому постінфарктному періоді у хворих з ожирінням.

*Об'єкт дослідження:* гострий інфаркт міокарда у поєднанні з ожирінням.

*Предмет дослідження:* стан остеопонтину і тромбоспондину-2, показники ліпідного обміну та кардіогемодинаміки.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна**. Отримані нові дані щодо оцінки рівня тромбоспондину-2 як індикатора трансмуралізації інфаркту міокарду у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння.

Доведено роль остеопонтину як предиктора розвитку несприятливого типу постінфарктного ремоделювання у хворих з гострим інфарктом міокарду та ожирінням.

Обґрунтовано можливість індивідуалізації тактики ведення хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням абдомінального типу.

Доведено, що гіперактивність остеопонтину та тромбоспондину-2 у хворих з гострим інфарктом міокарду взаємозчеплені з ступенем ожиріння та об’ємом адипоцитарної тканини абдомінального регіону.

Встановлено, що гіперостеопонтинемія обумовлює зростання міокардіально-артеріальної регідності та дилятаціїї лівого шлуночка за умов збільшення об’єму талії більше медіани.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням» №117454, UА, МПК (2006.01) G 01 N 33/53, u 2017 00590 від 26.06.2017, Бюл. №12, «Спосіб прогнозування активності остеопонтину у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння» № 119276, UА, МПК (2017.01) G 01 N 33/48, u 2017 00602 від 25.09.2017, Бюл. №18.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння рекомендується визначати тромбоспондин-2,сироватковий рівень якого вище 40,41 нг/мл володіє високою предикторною інформативністю.

Рекомендується визначення остеопонтину сироватки на 1-2 добу захворювання на гострий інфаркт міокарду у хворих з ожирінням, як маркера, що відображає ризик несприятливого ремоделювання лівого шлуночка у віддаленому постінфарктному періоді за умов його зростання більше 89,6 нг/мл.

Для прогнозу трансмуралізації інфаркту міокарду у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST при ожирінні рекомендується враховувати виразність лейкоцитозу та концентрацію тромбоспондину-2 на 1-2 добу захворювання, які у складі моделі дозволяють з високою ефективністю прогнозувати поширення зони некрозу.

**Особистий внесок здобувача**. Автор самостійно розробив програму дослідження, сформував групи хворих, провів обстеження пацієнтів у динаміці лікування. Здобувач виконав статистичну обробку, узагальнення та аналіз отриманих результатів. Висновки й практичні рекомендації сформульовані автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації**. Результати досліджень, що викладено в дисертації, було оприлюднено в матеріалах XVI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р.), XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.), XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.); Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов

ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 29 апреля 2016 г.); доповідалися та обговорювалися на міжнародній науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття» (Харків, 23˗24 квітня 2015); науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи» (15 травня 2015р.); міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 20 січня 2016р.).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукову роботу, з них 5 статей у фахових виданнях України, з них 1 – одноосібно, 1 стаття у виданнях іноземних держав (одноосібно), 9 тез у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 2 патенти України на корисну модель, інформаційний лист.

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Особливості ремоделювання лівого шлуночка при коморбідності гострого інфаркту міокарда та ожиріння**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі: ні з якої іншої причини щорічно не вмирає стільки людей, скільки від ССЗ. За оцінками, в 2012 році від ССЗ померло 17,5 мільйона чоловік, що склало 31 % всіх випадків смерті в світі. З цього числа 7,4 мільйона чоловік померли від ішемічної хвороби серця (ІХС) [12]. На жаль, статистичні дані свідчать, що за останні 25 років поширеність ССЗ серед населення України зросла в 3 рази, а рівень смертності від них збільшився на 45 %. На даний момент Україна займає перше місце серед країн Європи за рівнем смертності від захворювань серцево-судинної системи, яка досягає 64%. Поширеність гострого інфаркту міокарду (ГІМ) в нашій країні за останні роки збільшілась на 1,4 % - щорічно реєструється майже 50 тис випадків ГІМ, а смертність від нього становить 16,2 % [2].

З 1950 року ожиріння внесено в міжнародну класифікацію хвороб Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ). Основним критерієм діагностики ожиріння є ІМТ. Відповідно до класифікації ВООЗ від 2004 року ІМТ в діапазоні від 18,5 до 24,9 кг/м2 вважається нормальним, ІМТ нижче 18,5 кг/м2 разцінюється як нестача ваги; при надмірній вазі - ІМТ становить 25,00-29,99 кг/м2; ІМТ, рівний 30-40 кг/м2, свідчить про ожиріння, а понад 40 кг/м2 дозволяє говорити про «хворобливе (морбідне)» ожиріння.

Протягом кінця 20 – початку 21 сторіччя ожиріння набуло розмірів епідемії. У світовій популяції відзначається чітка тенденція до збільшення розповсюдженості надлишкової маси тіла та ожиріння: у 2000 році в світі було зареєстровано близько 300 мільйонів людей з ожирінням [13], у 2014 році цей показник становив 600 мільйонів людей і 1,9 мільярда людей, що склало 34 %, мали надлишкову масу тіла, в 2015 році на ожиріння страждало вже 700 мільйонів людей, а ще 2,3 мільярда людей мали надлишкову масу тіла. Розрахунки експертів ВООЗ свідчать, що до 2025 року кількість хворих на ожиріння у світі складе серед чоловіків 40 %, серед жінок 50 % [14,15], а загальний показник у порівнянні з 2000 роком подвоїться [16.]. У країнах Західної Європи більше половини дорослого населення віком 35–65 років мають або надмірну вагу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) від 25 до 29,9 кг/м2) або ожиріння (ІМТ більше 30 кг/м2); в США надмірну вагу має одна третина всього населення, що на 20% і більше перевищює ідеальну вагу; в Україні близько 30% осіб працездатного віку страждають на ожиріння, а 25% мають надлишкову вагу тіла [2].

Результати значної кількості епідеміологічних досліджень свідчать про взаємозв'язок ожиріння з розвитком серцево-судинних захворювань. Актуальність вивчення коморбідності ІХС та ожиріння підтверджують сучасні дані державної статистики: адже майже чверть дорослого населення України має більше одного хронічного захворювання.

Фремінгемське дослідження, продемонструвало чіткий зв´язок між ожирінням та розвитком серцево–судинних захворювань і визначило роль надмірної ваги тіла як детермінанти високого кардіоваскулярного ризику - у осіб з ожирінням в 1,5–2 рази підвищений ризик розвитку коронарної хвороби серця, а за даними ВООЗ, ожирінням обумовлені 23 % випадків розвитку ІХС [17].

KoKo Aung з співавторами отримали дані про більш високу частоту серед осіб з ожирінням гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, гіперхолестеринемії, порушень реології крові, тромбоемболічних ускладнень [18].

Як відомо жирова тканина це нейроендокринний орган, що синтезує біологічно активні сполуки, які негативно впливають на метаболізм і серцево-судинну систему. В жировій тканині секретуються проатерогенні фактори і сполуки, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції [19]. Підвищенню тромбогенного потенціалу і зниження фібринолітичної активності крові, а отже, ризику розвитку гострих коронарних подій у пацієнтів з ожирінням сприяє посилення синтезу жировою тканиною інгібітора тканинного активатора плазміногену і підвищення рівня фактора Віллебранда.

У серпні 2017 року опубліковані результати спільного американо-німецького дослідження, в якому підтверджується гіпотеза про те, що підвищена активність фібрину (в тому числі і фібриногену) і тромбіну посилює ожиріння, спричинене дієтичними паттернами, метаболічне запалення і пов'язані з ними ускладнення [20].

Результати метааналізу 97 проспективних досліджень, виконаних з 1948 по 2005 р, свідчать, що ризик розвитку ІХС при надмірному ІМТ збільшується на 50 % і при ожирінні на 44 % (з урахуванням таких факторів ризику, як підвищені рівні артеріального тиску, холестерину і глюкози). [21].

Залежно від характеру розподілу жирової тканини виділяють геноїдний (перифірічний) і андроїдний (вісціральний або абдомінальний) типи ожиріння. Андроїдне ожиріння характеризується гіпертрофією жирових клітин під впливом кортизолу без збільшення їх кількості, але зі збільшенням вмісту в них жиру і саме цей варіант ожиріння, навіть при нормальному ІМТ, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ [22].

T. Coutinho, K. Goel із співавторами опублікували результати великого дослідження, яке охоплювало 15 547 пацієнтів з ІХС. Найбільший ризик смерті мали пацієнти з нормальним ІМТ і абдомінальним ожирінням - смертність в цій групі була вище не тільки в порівнянні з пацієнтами з нормальним або надлишковою ІМТ і нормальним індексом талія/стегна, але навіть у порівнянні з групою осіб з високим ІМТ і високим індексом талія/стегна [23].

Розвиток інфаркту міокарда викликає низку структурних, геометричних та функціональних змін структури серця, які в свою чергу ініціюють гемодинамічні порушення, що призводить до виникнення та прогресування серцевої недостатності, підвищення ризику розвитку порушень ритму й значно погіршує подальший прогноз для хворого.

У відповідності до консенсусу, прийнятому Міжнародним Форумом з ремоделювання сердця, ремоделювання серця може бути визначено як зміна експресії генома, молекулярні, клітинні та інтерстиціальні зрушення, які проявляються трансформацією розміру, форми і функції серця після його пошкодження [24]. Як правило, постінфарктне ремоделювання зачіпає не тільки ушкоджені ділянки міокарду, а й інтактні, і залежить не лише від розмірів зони некрозу, а й від адекватності процесів запалення, які є його тригерами [25].

У гострому періоді ГІМ збільшення порожнини ЛШ, в умовах розвитку пошкодження і гіперкатехоламінемії, носить компенсаторний характер і сприяє збереженню функції міокарда. Збільшення площі зони некрозу викликає розтягнення і стоншення міокарда, що призводить до подальшої дилатації порожнини ЛШ. Ця зміна геометрії ЛШ активує механізм Франка-Старлінга з посиленням скоротливої активності життєздатного міокарда. За рахунок цього спостерігається тимчасова компенсація гемодинаміки з появою гіперкинезії непошкоджених ділянок міокарда

Зміни архітектоніки інтерстицію міокарду, які відбуваються при постінфарктному ремоделюванні, призводять до специфічних морфологічних змін і полягають у розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів, фіброзу, перебудові судинного росула, апоптозі кардіоміоцитів та клітин строми. Ці зміни достатньо вивчені та і очевидні безпосередньо в зоні інфаркту і визначаються зміною фаз запалення, проліферації і дозрівання [26].

Центральним механізмом запуску процесу ремоделювання міокарда є механічне розтягнення. Однак визначено також ряд факторів, включаючи вплив ішемії, гормонів, вазоактивних пептидів, медіаторів запалення та вільнорадикальних процесів, здатних в значній мірі модифікувати ефекти механічного фактора. [27].

Втрата частини життєздатних кардіоміоцитів внаслідок інфаркту міокарда супроводжується комплексом компенсаторних структурних змін та патогенетичних механізмів, коли розтягнення і збільшення зони ушкодженої тканини призводить до зростання обсягу ЛШ з поєднанням перевантаженням об'ємом і тиском неінфарцірованних ділянок міокарда, які в умовах дефіциту енергетичних і структурно-пластичних ресурсів представляють різну доцільність.

У відповідь на зростаюче навантаження при ІМ в кардіоміоцитах підвищується синтез білка і продукція саркоплазматичних скорочувальних одиниць. В роботі Neves J.S., Leite-Moreira A.M. показано, що високий міокардіальний стрес в неуражених сегментах міокарда започатковує розвиток гіпертрофії міокарда, яка демонструє риси комбінованого перевантаження тиском і об'ємом [28]. Пусковими стимулами гіпертрофії є норадреналін, ангіотензин II, ендотелін, локальні пептиди, що стимулюють ріст клітин (інсуліноподібний фактор росту I, кардіотропін I, фактор росту фібробластів), і фізичні фактори, що викликають розтягнення кардіоміоцитів (підвищена перед- і постнавантаження, підвищена напруга стінки серця). Взаємодіючи зі специфічними рецепторами на мембрані кардіоміоцитів, ці стимули запускають каскад внутрішньоклітинних сигнальних ланцюжків. В результаті активуються гени ранньої відповіді (так звані протоонкогени), відповідальні за синтез малих регуляторних протеїнів, які контролюють транскрипцію інших генів. Після цього відбувається реекспрессія фетальної генної програми, яка (в моделях на тваринах) включає індукцію синтезу скорочувальних білків і неконтрактильних протеїнів, таких як передсердний натрійуретичний фактор і β2-Na/KАТФ-аза, які зазвичай визначаються тільки в фетальному періоді, коли превалює глобальна клітинна гіперплазія.

Накопичені знання про механізми ремоделювання шлуночка в инфарктній і неінфарктній зонах дозволяють сформулювати п'ять основних положень:

1. Ремоделювання - це прогресуючий процес, що залежить від часу, який охоплює фазу інфарціровання, постінфарктного рубцювання і триває надалі.

2. Ремоделювання починається дуже рано з експансії інфаркту, що включає розтягнення, витончення і випинання инфарктної зони в діастолу. Ця рання регіональна дилатація є кроком до подальшого ремоделювання неуражених сегментів, глобальної дилатації і зміни форми («сферіфікація») і структури шлуночків, прогресуючого від скорочення до скорочення.

3. Зміна геометрії і топографії уражених і неуражених областей ЛШ асоційована зі змінами обсягу, композиції та структури коллагенового матриксу серця. Збільшення обсягу ЛШ запускає механізми гіпертрофії кардіоміоцитів (як наслідок дилатації шлуночка, зростання міокардіального стресу і підвищення експрессії відповідних генів, включаючи гени медіаторів запалення), гіперплазії фібробластів і депозиції інтерстиціального колагену в неінфарктнії зоні.

4. Існує можливість обмежити патологічне ремоделювання ЛШ і, таким чином, поліпшити прогноз. При цьому патофізіологічна стадія процесу визначається часом початку і тривалістю терапії. Рання і тривала терапія, мабуть, забезпечує більший успіх.

5. Специфічна терапія, спрямована лише на один механізм мультимодальної реакції міокарда, може не виправдати очікувань, так як в кінцевому підсумку успіх лікування забезпечується збалансованим впливом на різні ланки патогенезу.

Прийнята сьогодні гіпотеза для ролі апоптозу в розвитку серцевої недостатності пояснює прогресуючу дисфункцію ЛШ певною мірою як результат прогресуючої втрати кардіоміоцитів в результаті їх запрограмованої загибелі. У ряді досліджень відзначено посилення процесів апоптозу після пошкодження міокарда внаслідок ішемії, реперфузії і інфаркту. G. Olivetti et al. показали, що в серці хворих, які померли від гострого ІМ протягом перших 10 днів, апоптоз виявляється в 12% міоцитів, розташованих на межі інфаркту, а в зоні, віддаленій від інфаркту, - в 1% клітин [29]. Переважна локалізація апоптотических клітин на кордоні між зоною інфаркту і кардіоміоцитами які вижили, була підтверджена при дослідженні сердець хворих, які померли від гострого коронарного тромбозу, у яких прохідність коронарної артерії була відновлена за життя.

Апоптоз може бути важливим регуляторним механізмом в адаптивній відповіді на перевантаження тиском, при якому початковий апоптоз є пусковим моментом гіпертрофії. Іншими добре відомими тригерами апоптозу є цитокіни (особливо фактор некрозу пухлин-альфа і інтерлейкіни), оксидативний стрес і пошкодження мітохондрій.

У відповідь на ішемічне ушкодження активуються фібробласти і ендотеліальні клітини. В результаті стимуляції фібробластів підвищується синтез колагену, що призводить до фіброзу як інфарцированого, так і неінфарцированих ділянок міокарда, збільшення «жорсткості» міокарда з виникненням діастолічної дисфункції, погіршує можливість серця збільшувати викид.

Некроз клітин в результаті інфаркту міокарду ініціює запальну реакцію з лейкоцитарною інфільтрацією і вивільненням протеолітичних ферментів, зокрема матриксних металопротеїназ (ММП), які відіграють важливу роль у подальшій деградації колагену і експансії інфаркту. Розпад колагену переважає над його утворенням аж до 14-го дня з моменту ІМ. Протягом цього періоду концентрація ММП-1 залишається підвищеною. Потім починає превалювати активність тканинного інгібітора ММП-1, і процес зміщується в бік інфільтрації фибробластами, відкладення колагену і формування рубця.

Протягом ранньої літичної фази інфарцировані сегменти уразливі до змін внутрішньошлуночкового тиску і на його підвищення відповідають подовженням і витонченням. Зона інфаркту, таким чином, розширюється, тобто відбувається експансія інфаркту. Експансія ІМ найбільш характерна для трансмурального некрозу, який захоплює область верхівки ЛШ (наприклад, при оклюзії передньої низхідної коронарної артерії). При цьому дилатація ЛШ в гострому періоді ІМ виникає, якщо уражено понад 20% серцевого м'яза. Гістологічно витончення стінки відбувається в результаті ковзання (slippage) м'язових волокон один щодо одного за рахунок ослаблення зв'язків між міоцитами (в результаті деградації колагенового матриксу) і зниження щільності розташування м іоцитів в зоні инфарку. Деякі автори включають в цей гістопатологічні процес не тільки зісковзування, але і розтягнення клітин, розрив міоцитів, зменшення міжклітинної простору [30].

При ІМ відбувається активація ряду нейрогормонів. Виразність і час їх дії тісно пов'язані з розмірами інфаркту і виразністю дисфункції ЛШ. Згідно нейрогормональной гіпотезі активація нейрогормонів від самого початку носить адаптивний характер і спрямована на підтримку серцевого викиду і артеріального тиску. Однак в подальшому ці компенсаторні відповіді набувають патологічний характер і роблять внесок у прогресування ремоделювання і розвиток серцевої недостатності.

В подальшому постінфарктне ремоделювання ЛШ характеризується залученням до патологічного процесу переважно міокарда, який залишився неураженим і формуванням в більшості випадків (74%), ексцентричної гіпертрофії. [31]. Відбувається трансформація геометрії серця з еліпса в тонкостінну кулю, що погано скорочується. При цьому порожнина ЛШ значно розширена, а товщина стінок здається меншою. Проте маса міокарда ЛШ (і її індекс) істотно вище норми. Велике значення у формуванні найбільш несприятливого ексцентричного варіанту ремоделювання серця після ІМ має перевантаження об'ємом, яке обумовлене відносною (пов'язаної з дилатацією ЛШ) недостатністю мітрального клапана (потім нерідко і інших клапанів) [32].

Незалежний ефект ожиріння на серцево–судинну систему може бути пов´язаним з його впливом на функцію та структуру міокарда, зокрема развиток ексцентрічної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) яка певною мірою залежить від індексу абдомінального ожиріння [33].

До сьогодні точні патогенетичні механізми розвитку структурно-функціональних змін міокарда при ожирінні не визначені. Вважається, що у цієї когорти хворих патологія серця і судин асоціюється переважно з їх ремоделюванням під впливом метаболічних (прямий вплив регулюючих метаболітів, відкладення адипоцитів між волокнами міокарда з можливим прямим токсичним впливом) і гемодинамічних причин з формуванням так званого кардіоваскулярного ризику [34].

Розгладаючи чинники кардіоваскулярного ризику відповідно до сучасних положень ВООЗ, AHA, ACCF, можна прийти до висновку, що саме надлишок накопичення жиру в організмі є сполучною ланкою між ними, оскільки патогенетично пов’язується з низьким рівнем фізичної активності, формуванням цукрового діабету, підвищенням рівня холестерину крові, артеріальний гіпертензією і стресом.

В теперішній час не викликає сумніву той факт, що жирова тканина є активним ендокринним органом, який секретує різноманітні активні сполуки пептидної і непептидної природи такі як фактор некрозу пухлини-альфа, інгібітор активатора плазміногену-1, інтерлейкін-6, лептин, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-1, які відіграють важливу роль в гемокинезі різних систем, в тому числі і серцево-судинної. Результати лабораторних досліджень дозволяли припустити, що пошкодження міокарда, пов'язане з ендокринними і запальними ефектами жирової тканини, може бути одним з патогенетичних ланок, за рахунок яких ожиріння призводить до порушення функції міокарда [35,36].

Встановлено, що у осіб з індексом маси тіла (ІМТ) більше 40 кг/м2 і тривалим (понад 15 років) ожирінням розвиваються зміни ЛШ, що призводять до його гіпертрофії. Також встановлено, що збільшення маси ЛШ при ожирінні підвищує ризик настання раптової смерті в 2,16 рази.

Переважною більшістю досліджень доведено, що наявність абдомінального типу ожиріння відіграє провідну роль у розвитку структурно-функціональних змін ЛШ у осіб з ожирінням та корелює з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [37].

Саме абдомінальний тип ожиріння сприяє формуванню концентричного типу ремоделювання міокарда лівого шлуночка, що є прогностично несприятливою ознакою, так як значно збільшує ризик розвитку у даної категорії хворих фатальних серцево-судинних ускладнень [38]. Серед пацієнтів з абдомінальним ожирінням, через 12 міс. постінфарктного спостереження, відзначається більша вираженість процесів дилатації ЛШ ніж у хворих з нормальною масою тіла [39].

Отже у хворих з ГІМ та ожирінням відбувається поєднання вже існуючих гіпертрофії ЛШ та вогнищ ураження, обумовлених порушенням жирового обміну, з вогнищами ішемічного пошкодження при інфаркті міокарда, що суттєво знижує функціональні можливості серця. [40].

Таким чином існує незалежний зв'язок між ожирінням і порушеннями функції міокарда, а також розслабленням серця і його патологічним ремоделюванням [41,42]

В той же час треба відзначити, що виявлення найбільш значущих предикторів змін геометрії лівого шлуночка у вигляді його сферізації, сукупність яких дозволяє передбачити розвиток в постінфарктному періоді дезадаптивного типу ремоделювання залишаються дуже актуальними і потребують подальшого вивчення.

* 1. **Роль остеопонтину та тромбоспондину-2 в формуванні структурно-функціональних змін міокарду ЛШ у хворих з гострим інфарктом міокарду на тлі ожиріння**

Позаклітинний матрикс (ПКМ), який є складовим елементом строми і виконує функцію опори клітин, в значній мірі визначає характер просторової кардіоваскулярної цитоархітектоніки. ПКМ відіграє велику роль в метаболічних процесах, що впливають на проліфікацію клітин, їх диференціацію, процеси апоптоза, депонує біологічно активні фактори росту та регулює міжклітинну взаємодію [43]. На частку ПКМ в серцевому м’язі припадає 25-30% його загального обсягу, а кардіоміоцити складають 70-75%. Колагенова мережа, яка становить основу ПКМ єднає в єдине ціле кардіоміоцити, фібробласти, нерви і судини та забезпечує підтримку форми серця, запобігаючи розвитку розриву або формуванню аневризми порожнин, а також визначає пружність міокарда під час систоли і діастоли. Основна частина колагенових волокон серця складається з колагену I і III типів, які визначають розтяжність міокарда. Колаген I типу становить 85% загального колагенового білка міокарда і характеризується найбільшою пружністю, а колаген III типу, на частку якого припадає 11 % - еластичністю. Співвідношення колагену I і III типів в фізіологічних умовах досить стабільно і є однією з основних характеристик ПКМ. При патологічних процесах переважання колагену III типу в ПКМ поєднується з підвищенням розтяжності, а колагену I типу з підвищенням пружності міокарда. Фіброз міокарда супроводжується переважним накопиченням колагену I типу. Важається, що первинне ураження ПКМ навіть при інтактних кардіоміоцитах може бути причиною виникнення СН [44].

Встановлено, що протеїни ПКМ, так звані матриксні металопротеїнази (ММП), залучають колаген в процеси структурно-функціонального ремоделювання, найчастіше шляхом деградації ланцюгів колагену, таким чином контролюючи репаративний потенціал серцево-судинної системи [45].

В роботах багатьох авторів [46,47,48,50,51,52]. показано, що порушення обміну позаклітинного колагену найчастіше визначаються не стільки саме первинним дефіцитом або надлишком ММП, скільки експресією регуляторів активності (РА) ММП, такими як тенасцин- С (tenascin-C - TN-C), тенасцин-Х (tenascin-X—TN-X), тромбоспондин- 1 (thrombospondin-1—TС-1) і тромбоспондин-2 (thrombospondin-2–TС-2), остеонектін (osteonectin, синоніми: SPARC, BM 40) і остеопонтин. У зв'язку з цим великий інтерес являє вивчення біологічної ролі РА-ММП в процесах кардіоваскулярного ремоделювання, асоційованого з атеротромботичним подіями, в тому числі інфарктом міокарда, особливо коли в умовах наявності метаболічних порушень, таких як цукровий діабет та ожиріння.

Остеопонтін (ОСП) є секреторним низькомолекулярним глікопротеїном з молекулярною масою 41-75 кДa, що належать до класу матриксного-клітинних білків [53], і є N-інтегрінзвя’зуючим лигандом, який належить до сімейства кислих секреторних протеїнів, збагачених цистеїном (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine - SPARC). ОСП експресується макрофагами, ендотеліоцитами, гладком’язовими та епітелільаними клітинами. ОСП широко представлений в ембріональних тканинах, а також в постнатальний період виявляється в досить низьких концентраціях в нирках, кістковій і епітеліальної тканинах [54,55,56].

З усіх представників класу РА-ММП його біологічне значення найбільш докладно вивчено. ОСП є багатофункціональним протеїном, який бере участь в процесах реконструкції кісткової тканини і займає важливе місце в продукції прозапальних цитокінів [57]. ОП залучений до регулювання процесів клітинної проліферації, міграції, диференціювання тканин, апоптозу, адгезії формених елементів крові, ангіогенезі , тканинної репарації, ремоделювання ПКМ [53]. Дефіцит ОП супроводжується значною дезорганізацією останнього і асоційований з порушенням синтезу колагену I типу [58].

На сьогодні відомі 3 типи ізоформ ОСП (OСП-a, OСП-b і OСП-c). Незважаючи на те що всі ізоформи ОСП беруть участь в процесах формування кісткової тканини, неоваскуляризації і запалення, при одних і тих же патологічних станах одночасна надлишкова експресія OСП-a, OСП-b і OСП-c інколи не проявляється [59]. Експресія ізоформи OСП-c асоціюється з ожирінням і формуванням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [60]. Навпаки, ізоформи OСП-a і OСП-b більшою мірою залучені до процесів васкулярного ремоделювання і ектопічної кальцифікації.

В дослідженні Jimenez Corona A.E., Damian Zamacona S., Perez Torres A. було виявлено, що ОСП експресується ендотеліоцитами в присутності окислених ліпопротеїдів низької щільності [61], що дає підстави припускати його участь в процесах які ініціюють атерогенез [62]. Крім того, ОСП був виявлений в судинній стінці безпосередньо поруч з преципітатами фосфату кальцію, що вказує на ключову роль цього сіалопротеіна в регуляції процесів васкулярної кальцифікації [61,63]. У 2012 р були опубліковані дані отримані Georgiadou P. зі співавторами, які вказують на визначальну роль ОСП в патогенезі васкулярного ремоделювання незалежно від його етіології [64].

Таким чином на сьогодні OСП розглядається як сурогатний маркер атеросклеротичного ураження артерій, формування кальціфікуючих атером, васкулярної кальціфікації и асимптомної ІХС [65,66].

Концентрація ОСП істотно зростає при пухлинному рості, метастазуванні, атеросклерозі, ІМ, серцевої недостатності [67,68,69,70], та ожирінні [71].

Вміст ОСП добре корелює з ризиком артеріальної оклюзії і тромбозу [72]. Унікальністю ОСП є відсутність його експресії в міокарді в постнатальний період [53]. В умовах експерименту показано, що відновлення його продукції можливо тільки як відповідь на пошкодження або мітотічну стимуляцію [73]. У моделі ІМ встановлено, що ОСП накопичується практично виключно в інтерстиціальній тканині після клітинної інфільтрації, досягаючи максимальних концентрацій до 2-3 діб постінфарктного періоду [74]. Крім того, ОСП експресується в гіпертрофованому міокарді і локалізується переважно навколо міофібробластів сполучної тканини [75,76].

Krishnamurthy P. Із співавторами отримали дані про існування тісного взаємозв'язку між експресією ОСП, вмістом ММП- 2 і -9, з одного боку, і об’ємом постінфарктної дилатації і систолічної дисфункції ЛШ - з іншого [77]. Автори вважають, що ОСП є сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда, що грає важливу роль у формуванні та прогресуванні серцевої недостатності.

В експериментальних умовах F. Kramer і співавтори встановили, що вміст в плазмі крові ОСП, ММП-2 і тканинного інгібітора металопротеїнази добре корелює з тяжкістю серцевої недостатності [78]. За даними Н. Soejima і співавтори було встановлено, що CD4 + Т-лімфоцити здатні експресувати ОСП на своїй поверхні пропорційно тяжкості і функціонального класу серцевої недостатності за NYHA [79]. Більш того, вміст у плазмі крові CD4 + Т-лімфоцитів, що експресують ОСП, негативно корелює з величиною фракції викиду лівого шлуночка і позитивно - з плазмовими концентраціями мозкового натрійуретічного пептиду, відомого маркера несприятливого прогнозу.

В цілому, ОСП розглядають як медіатор, що забезпечує негативне регулювання клітинного росту, диференціації, адгезії і позитивну регуляцію репозиції позаклітинного матриксу, пов'язану з продукцією колагену 1-го типу, проявляючи при цьому як про-, так і антизапальні якості.

Існують докази того, что елевацієя ОСП добре співвідноситься з виразністю низькоінтенсивного системного запалення та ендотеліальною дисфункцією, що є встановленими факторами несприятливого перебігу кардіоваскулярних захворювань [65].

Тромбоспондини (ТСП) це родина позаклітинних глікопротеїнів яка налічує п'ять ізоформ. Найбільш вивченими з них на сьогодні є ТСП-1 і ТСП-2.

Тромбоспондин-2 – глікопротеїн з молекулярною масою 150 кДа. Він викликає багато біологічних реакцій: проліферацію, агрегацію, клітинну рухливість, ангіогенез, загоєння ран. TСП-2 є регулятором формування колагенового матриксу, впливаючи на функцію фібробластів. Також він забезпечує взаємодію клітин з екстрацелюлярним матриксом, що можна визначити як його основну функцію.

У високих концентраціях ТСП-2 виявляється тільки в період ембріогенезу, визначаючи, головним чином, процеси росту і диференціювання тканини плоду [80,81]. В постнатальний період його вміст в тканинах надзвичайно низький. ТСП-2 зв'язуються зі специфічними мембранними рецепторами і, іноді, з цитокінами, регулюючи, таким чином, фенотипічні особливості клітинної та позаклітинної архітектоніки [82]. Основна біологічна роль ТСП-2 полягає в регулюванні складу, цілісності і просторової конфігурації ПКМ як основного компонента, що забезпечує ефективне збереження пасивно-еластичних якостей стінки міокарда [83,84].

ТПС-2 активує трансформуючий фактор росту-β, а також регулює ангіогенезин і клітинну адгезію [85]. Іn vivo ТСП супресує неоангіогенез і клітинну адгезію шляхом індукції апоптозу ендотеліоцітов і міофібробластів [86,87,88], а також має здатність до підвищення кількості лейкоцитів в периферичної крові [89].

Встановлено, що низька експресія ТСП-2 фібробластами асоціюється з порушенням залучення в ПКМ ряду його компонентів, таких як фибронектин, який, в свою чергу, забезпечує комунікацію з тенасцином-С і ММП [90]. У міокарді дорослої людини ТСП-2 зазвичай залучаються до процесів патологічного ремоделювання, особливо після ІМ, і в цьому випадку виявляються його високі концентрації [91]. ТСП-2 сприяє зниженню активності ММП-2 і накопиченню анормальних фібрил коллагена. Причому між вмістом ТСП-2 і ризиком виникнення розриву стінки міокарда шлуночка в перші 3 доби ГІМ встановлений прямий взаємозв'язок [84].

Таким чином, ОСП та ТСП-2, як протеїни позаклітинного матриксу, відіграють важливу роль в кардіоваскулярному ремоделюванні і ектопічній кальціфікації, та, ймовірно, мають прогностичну цінність при стратифікації пацієнтів в групу з високими ризиками несприятливих кардіоваскулярних подій.

* 1. **Терапевтична тактика при гострому інфаркті міокарда у хворих з ожирінням.**

На сьогодні триває активне вивчення методів лікування, що дозволяють впливати на процеси ремоделювання міокарда ЛШ у хворих з ГІМ.

У патогенетичних механізмах постінфарктного ремоделювання міокарда важлива роль відводиться альдостерону. Збільшення рівня альдостерону при гострому ІМ відбувається в результаті активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і стимуляції ангиотензином II його надниркового синтезу. Однак, альдостерон синтезується не тільки в корі надниркових залоз, а й в міокарді, ендотелії судин, тканині головного мозку і діє безпосередньо в місці синтезу. Рецептори до альдостерону експресовані на міокардіоцитах, ендотеліальних клітинах, фібробластах серця людини [92].

В літературі все частіше стали з'являтися роботи, які підтверджують, що жирова тканина здатна виробляти альдостерон. Було виявлено, що жирова тканина є важливим джерелом синтезу багатьох компонентів РААС. Доведена локальна продукція адипоцитами ангіотензиногена, ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і ангіотензину-2 (АТ 2). При цьому виявлено, що синтез цих речовин більшою мірою виражений в вісцеральній, а не в підшкірній жировій тканині. Припускається, що компоненти РААС, що утворюються в жировій тканині, надають як системний ефект (потрапляючи в кров і поповнюючи циркулюючу РААС), так і локальну дію безпосередньо на жирову тканину [93]. Внесок жирової тканини в системну РААС підтверджується виявленням в 1,5 - 2 рази більших концентрацій реніну, АПФ і АТ 2 в плазмі крові людей з надмірною вагою тіла в порівнянні з худими. Локальна активація компонентів РААС жирової тканини надає паракринну і аутокринну дію на адипоцити, регулюючи їх зростання і диференціювання, розвиток субклінічного запалення, посилення інсулінорезистентності жирової тканини.

Встановлено, що особи з ожирінням в більшості випадків мають підвищений рівень альдостерону в крові, причому з прогресуванням ожиріння концентрація цього гормону зростає. Було виявлено чіткий кореляційний зв’язок між рівнем альдостерону та індексом маси тіла (ІМТ). У осіб з важким ожирінням він був вищим у порівнянні з пацієнтами з меншим ІМТ, а також було виявлено прямопропорційну залежність між рівнем альдостерону в крові та кількістю вісцерального жиру [94].

На сьогодні розглядаються два основних механізми розвитку гіперальдостеронемії у хворих з надлишковою масою тіла: прямий і опосередкований. Прямий мезанізм реалізується за рахунок самостійної продукції альдостерону адипоцитами за допомогою функціонально активної альдостерон-синтетази [95]. Опосередкований механізм обумовлений стимуляцією секреції альдостерону наднирковими залозами за допомогою адипокінів, мінералокортикоїдних рилізинг-факторів або окислених вільних жирних кислот, які в надлишку вивільняються з депо вісцерального жиру. Одним з мінералокортикоїдних рілізінг-факторов є CTRP1 (сomplement-C1q tumor necrosis factor-related protein 1) який стимулює синтез альдостерону в культивованих клітинах кори надниркових залоз людини [96]. Найпотужнішим тригером, вважається окислене похідне ліноленової кислоти, яка є найбільш поширеною в організмі людини. Її концентрація в крові прямо корелює з рівнем альдостерону. До надмірної стимуляції кори надниркових залоз у осіб з ожирінням може призводити і підвищений рівень циркулюючого АТ 2, що виділяється жировою тканиною.

В експериментальних [97] і клінічних [98] дослідженнях було виявилено, що адипоцити мають велику кількість мінералокортикоїдних рецепторів, активація яких в фізіологічних умовах стимулює адіпогенез і диференціювання клітин жирової тканини. Надмірна ж активація цих рецепторів, викликана надлишком альдостерону, призводить до прискорення дозрівання адипоцитів і збільшення кількості жирової тканини, а також до розвитку інсулінорезистентності та атеросклерозу [99].

Таким чином, утворюється порочне коло: надлишок жирової тканини супроводжується гіперпродукцією альдостерону і підвищенням експресії мінералокортикоїдів, а надмірна активація останніх, в свою чергу, призводить до прискорення диференціювання адипоцитів і збільшення кількості жирової тканини.

Надаючи свої негативні ефекти і за межами жирової тканини, альдостерон може бути ключовим чинником, що пояснює високий ризик несприятливих подій у пацієнтів з ожирінням. Це обумовлено його впливом на виникнення ендотеліальної дисфункції, запальні зміни стінки судин, посилення агрегації тромбоцитів, підвищення рівня ліпідів, активація процесів ремоделювання, посилення утворення колагену в органах і тканинах, виникнення інсулінорезистентності та багато іншого [100]. Альдостерон здатний впливати на посилення вироблення колагену III типу і, відповідно, сприяти прогресуванню дилатації лівого шлуночка.

Загибель частини кардіоміоцитів в результаті гострого ІМ «запускає» активацію міокардіальної РААС, збільшуючи експресію мессенджерної РНК ферменту (АПФ) в кардіоміоцитах, що веде до надмірного утворення ангіотензину II і альдостерону. М. Науаshi і співавторами було визначено підвищення рівня локальної миокардиальной продукції альдостерону при гострому ІМ в гирлі аорти і коронарном синусе [101]. Крім того, альдостерон здатний впливати на посилення вироблення колагену III типу і, відповідно, сприяти прогресуванню дилатації лівого шлуночка.

Спочатку у пацієнтів з несформованою ХСН активація РААС і симпатоадреналової системи служить свого роду захисним механізмом, компенсацію гемодинамічних порушень що розвиваються (зниження серцевого викиду, зменшення об'єму циркулюючої крові). В подальшому відбувається гіперактивація цих процесів, в результаті чого вони набувають патологічний характер і підвищення концентрації альдостерону в плазмі відіграє основну роль у розвитку ряду негативних клінічних проявів, таких як затримка натрію і рідини, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка і фібротичні зміни міокарда [102].

Все це дало можливість обґрунтувати застосування препаратів, що пригнічують продукцію і активність альдостерону у хворих з ГІМ з низькою контрактильной функцією ЛШ з метою мінімізації змін геометрії ЛШ і запобігання прогресування явищ серцевої недостатності.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) вже багато років успішно застосовуються в лікуванні хворих ГІМ з низькою ФВ ЛШ, і довгий час вважалося, що їх дія забезпечує достатню придушення активності альдостерону.

Застосування інгібіторів АПФ викликає компенсаторне підвищення в крові концентрації реніну та інших компонентів РААС, що знаходяться в початковій частині її каскаду, що, врешті-решт, зумовлює їхню перевагу над блокуючою дією препаратів на РААС [103].

Механізм дії інгібіторів АПФ полягає в тому, що в стінках судин вони блокують перетворення ферменту пептіділдіпептідази, що перешкоджає перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II, а також охороняє (за рахунок блокади в плазмі кінінази) від руйнування брадикинин. Вазоконстрикторна дія брадикініну пояснюється посиленням вивільнення в судинній стінці оксиду азоту і простацикліну. Крім того, зниження утворення ангіотензину II, який непрямо стимулює симпатичну нервову систему, призводить до зниження її тонусу і синтезу альдостерону, зменшення затримки в організмі натрію і води. Також гальмується стимулююча дія ангіотензину II на проліферацію сполучної тканини в судинах. Внаслідок розширення артеріол знижується загальний периферичний опір та післянавантаження на серце, поліпшується кровотік в нирках. В результаті зниження синтезу альдостерону і зменшення затримки натрію і води та розширення вен знижується об'єм циркулюючої крові і післянавантаження на серце. У підсумку знижується артеріальний тиск. Внаслідок блокади барорецепторного контролю артеріального тиску відсутна рефлекторна тахікардія (відповідно відсутнє навантаження на серце). Таким чином, інгібітори АПФ мають високу ефективність не тільки при артеріальній гіпертензії, але і при хронічній серцевій недостатності: від асімптомих хворих до хворих, що мають прояви важкої ХСН.

Крім гемодинамічних і нейрогуморальних ефектів, інгібітори АПФ мають антіпроліфератівні, ренопротектівні, фібринолітичні та антиатеросклеротичі властивості [104]. Така багатопланова дія інгібіторів АПФ забезпечує кардіо- та вазопротекцію при різних захворюваннях, включаючи ІМ.

Роль інгібіторів АПФ при ІМ вивчена в декількох великих контрольованих дослідженнях. Кращі результати отримані в дослідженнях з відстроченим (не раніше 3 днів від початку інфаркту міокарда) початком прийому інгібіторів АПФ (каптоприл, раміприл, трандолаприл) і подальшим їх призначенням протягом декількох років у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (SAVE, TRACE і AIRE). Результати цих контрольованих досліджень показують, що така тактика лікування дозволяє знизити загальну смертність приблизно на 23-25%, ризик розвитку повторного інфаркту - на 16%, частоту госпіталізації внаслідок ХСН - на 27%, що відповідає порятунку 42-76 хворих з кожної 1000 пролікованих [105]. Раннє (починаючи з першого дня інфаркту) призначення інгібіторів АПФ (каптоприл, лізиноприл), згідно з результатами досліджень ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, CONSENSUS-I, забезпечило порівняно гірші результати: зниження ризику смерті на 6,7% (порятунок 5 з 1000 пролікованих пацієнтів). Можливим поясненням цього феномена є високий ризик гіпотензії (17,6 проти 9,3% в групі плацебо), що призводить до збільшення ішемії міокарда [106].

Тому для підвищення ефективності лікування інгібіторами АПФ необхідно знати і враховувати наявність можливих додаткових (крім конкурентного гальмування перетворення ангіотензину I в ангіотензин II) властивостей у окремих представників цього класу препаратів [104].

Велику терапевтичну цінність має їх здатність блокувати активність локальної РААС, що виражається в гальмуванні процесів гіпертрофії міокарда за рахунок усунення основних її пускових стимулів. Інгібітори АПФ здатні зменшувати зону інфаркту міокарда та попереджати або зменшувати ремоделювання лівого шлуночка. [107].

Здатність ІАПФ зв'язуватися з тканинної РААС багато в чому залежить від ліпофільності препарату. Зофеноприл, як показано в ряді доклінічних (експериментальних) і клінічних досліджень при артеріальній гіпертензії, є одним з найбільш ліпофільних інгібіторів АПФ з високою здатністю до проникнення в тканини міокарда і судин, за рахунок чого в більш вираженому ступені (навіть у порівнянні з сульфгідрильним каптоприлом) знижує ендотеліальну дисфункцію і рівень оксидативного стресу [108,109]. Наявність у зофеноприлу сульфгідрильної групи, з якою пов'язують його здатність видаляти вільні радикали кисню, виявляється корисною властивістю в умовах оксидативного стресу, що грає важливу роль в патогенезі ІМ [110]. З антиоксидантною активністю зофеноприлу і здатністю покращувати ендотеліальну функцію тісно пов'язані його протиатеросклеротичні і антиішемічні ефекти, переконливо продемонстровані в експериментальних і клінічних дослідженнях. Таким чином, здатність зофеноприлу попереджати розвиток дезадаптивного ремоделювання шлуночків, усувати дисфункцію ендотелію і знижувати рівень оксидативного стресу (зміни, що виникають в зв'язку з гострою ішемією і пошкодженням міокарда) стала теоретичним підґрунтям для його раннього застосування в гострому періоді ІМ з метою профілактики і уповільнення розвитку постінфарктної хронічної серцевої недостатності.

Основні докази доцільності селективного підходу до призначення інгібіторів АПФ в гострому періоді ІМ отримані в рамках великого дослідницького проекту SMILE [111].

Метою рандомізованого подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження SMILE-1 була перевірка гіпотези про те, що короткостроковий прийом зофеноприлу покращує довгостроковий прогноз у хворих на ІМ за рахунок зниження частоти основних серцево-судинних подій. В ході дослідження було показано, що лікування зофеноприлом зменшує смертність (7 з 15 паціенов) в 1-у добу захворювання, через 6 тижнів призводить до достовірного зниження відносного ризику розвитку сукупного показника смерті або важкої ХСН на 34,0%. Крім цього була відзначена чітка тенденція до зниження смертності (на 25%) до кінця 1-го року після перенесеного ІМ [112].

У дослідженні SMILE-2 був вивчений профіль переносимості терапії зофеноприлом в порівнянні з лізиноприлом. Було встановлено, що при порівнянні впливу на показники смертності, частоти розвитку важкої ХСН, розвитку повторних ІМ і необхідність проведення процедур з реваскуляризації міокарда, частота випадків важкої артеріальної гіпотонії, пов'язаної з прийомом препаратів в групі зофеноприлу, зустрічалася достовірно рідше, ніж в групі лізиноприлу [113].

Метою дослідження SMILE-3 (SMILEISCHEMIA) було вивчення можливої ролі зофеноприлу як антиішемічного препарату. В цьому дослідженні отримані переконливі клінічні докази наявності у зофеноприлу антиішемічних властивостей, що узгоджується з результатами експериментальних робіт. Лікування зофеноприлом призвело до достовірного зниження частоти появи патологічних відхилень на стандартній ЕКГ в 12 відведеннях, виникнення зсувів сегмента ST-T при 48-годинному моніторуванні ЕКГ, появи ішемічних змін на ЕКГ і (або) стенокардії під час тредмил-тесту, виникнення потреби в проведенні реваскуляризації в зв'язку з появою стенокардії або будь-якими іншими показаннями [114.]

У дослідженні SMILE-4 вперше було показано відсутність клінічно значущої взаємодії зофеноприлу з ацетилсаліциловою кислотою. При цьому зофеноприл в порівнянні з раміприлом знизив на 3 5% ризик госпіталізацій [115].

Таким чином, в рамках проекту SMILE з використанням зофеноприлу продемонстрована висока клінічна значимість його кардіопротектівних і судиннопротектівних властивостей при ранньому призначенні хворим з ІМ.

Блокада альдостерону - один з ключових моментів патогенетичної терапії пацієнтів ІМ із систолічною дисфункцією. Однак доведено, що ні β-адреноблокатори, ні блокатори рецепторів ангіотензину, ні інгібітори АПФ не впливають на альдостероний обмін [116].

З метою впливу на синтез та активність альдостерону використовують антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР), що застосовуються в практиці протягом майже 60 років.

АМКР довели свою ефективність в зниженні частоти госпіталізацій, а також у зменшенні серцево-судинної смертності при хронічній серцевій недостатності з систолічною дисфункцією ЛШ, в тому числі при призначенні в ранньому постінфарктному періоді.

Дослідження RALES вперше показало, наскільки важливо адекватно контролювати активність альдостерону при ХСН.

У дослідженні EPHESUS показано, що ефект терапії еплереноном досягається вже на ранніх термінах після розвитку ІМ. При аналізі результатів на 30-у добу після рандомізації відносний ризик загальної смертності знизився на 31%. Відзначено тенденцію до зменшення ризику всіх серцево-судинних подій (смерті і всіх випадків госпіталізації) на 13%, а серцево-судинна смертність достовірно знижувалася на 32%. При цьому зазначено, що ризик виникнення раптової серцевої смерті зменшувався на 37% [117,118].

На підставі даних, отриманих в дослідженні EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), була представлена нова шкала ризику, заснована на 10 доступних параметрах, яка може стати зручним клінічним інструментом, що дозволяє диференціювати пацієнтів з систолічною СН і легкими симптомами на групи низького, середнього і високого ризику. Також було підтверджено, що клінічна користь від лікування еплереноном, що виражається в зниженні смертності та зменшення частоти госпіталізацій з приводу СН, є порівнянною у всіх цих групах [117, 119].

Дослідження EPHESUS і EMPHASIS-HF довели, що приєднання АМКР до стандартної терапії інгібіторами АПФ і бета-адреноблокатором додатково покращує клінічний перебіг і прогноз хворих з ХСН і ГІМ, які ускладнені явищами серцевої недостатності, і саме ця комбінація є на сьогоднішній день рекомендованою для лікування хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ II-IV ФК.

Результати клінічних випробувань REMINDER і ALBATROSS не показали необхідність рутинного призначення АМКР всім хворим з ГІМ без наявності симптомів СН і / або зі зниженою ФВ ЛШ. [120,121]

У пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою ФВ ЛШ результати дослідження TOPCAT виявилися нейтральними, але дані ретроспективних аналізів дозволяють зробити висновок про ефективність терапії АМКР в зниженні смертності і госпіталізацій у певного контингенту і цієї категорії хворих (особливо тих, які мають підвищений рівень BNP / NT-proBNP), що вимагає проведення додаткових, ретельно спланованих досліджень [122].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, таким чином, займають центральне місце в лікуванні СН зі зниженою ФВ [123], але, в порівнянні з інгібіторами АПФ і бета-блокаторами, їх використання залишається субоптимальним [124].

У той же час, залишається ряд питань щодо застосування АМКР в різних клінічних ситуаціях.

**РОЗДІЛ 2.**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

* 1. **Клінічна характеристика обстежених хворих**

До дослідження було включено 105 хворих на ішемічну хворобу серця, зокрема, таку її форму як гострий інфаркт міокарда. Робота виконувалась на базі Комунального закладу охорони здоров’я Харківської міської клінічної лікарні №27, що є базою кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Хворі були розподілені на групи, в залежності від наявності або відсутності ожиріння. До основної (1 групи) увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=73). Групу порівняння (2 групу) склали хворі на ГІМ без ожиріння (n=32). У якості контрольної групи були обстежені 30 практично здорових осіб.

За віком і статтю наші хворі розподілилися таким чином: чоловіків було 72, жінок - 33 у віці від 34 до 88 років (Таблиця 2.1)

*Таблиця 2.1*

**Розподіл хворих за віком і статтю**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік | Ч о л о в і к и | | Ж і н к и | | У с ь о г о | |
| Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % |
| до 44 років | 1 | 1,38 | 1 | 3,03 | 2 | 1,9 |
| 45-60 років | 32 | 44,44 | 7 | 21,21 | 39 | 37,14 |
| 61-75 років | 27 | 37,5 | 19 | 57,58 | 46 | 43,72 |
| 76 років і старші | 12 | 16,68 | 6 | 18,18 | 18 | 17,14 |
| Усього | 72 | 68,57 | 33 | 31,43 | 105 | 100 |

Таким чином найбільша кількість хворих (85 - 80,95 %) були у віці від 44 до 75 років. Середній вік хворих основної групи складав 64,03±1,17 років, групи порівняння 63,25±1,93 років, групи контролю 63,44±1,77.

Для встановлення діагнозу гострого інфаркту міокарду ми використовували результати клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних методів дослідження на основі критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів, Європейським товариством кардіологів та комітетом експертів ВООЗ. В 2012 році було запропоновано третє універсальне визначення інфаркту міокарду [125] де вказується що термін «інфаркт міокарда» може бути вжитий за наявності ознак некрозу міокарду та клінічних проявів його ішемії. Діагноз може бути встановлений на підставі наступних критеріїв:

1. Виявлення підвищення та/або закономірної динаміки зниження рівня кардіоспецифічних ферментів (бажано тропоніну), коли принаймні одне значення є вищим від 99-тої процентилі верхньої межі норми, в поєднанні, принаймі, з однією з наступних ознак ішемії міокарда:

* симптоми ішемії міокарду;
* поява ішемічних змін на ЕКГ (зміни ST або вперше зареєстрована блокада лівої ніжки пучка Гіса;
* формування патологічних зубців Q на ЕКГ;
* ознаки зменшення життєздатного міокарда або поява нових реґіонарних поруш скоротливості стінки серця за даними візуалізуючих методів;
* виявлення інтракоронарного тромбу за допомогою ангіографії чи за даними аутопсії.

2. Серцева смерть із симптомами, що свідчать про ішемію міокарда, та супроводжуються ймовірно новими змінами на ЕКГ чи новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса, коли смерть розвивається до вивільнення або підвищення рівня серцевих біомаркерів.

3. ЧКВ-асоційований інфаркт міокарду, коли реєструється підвищення рівнів серцевих біомаркерів (вищим від 99-тої процентилі верхньої межі

норми) більш ніж в 3 рази у пацієнтів з нормальним вихідним рівнем тропоніну.

Залежно від вихідних змін на ЕКГ, у відповідності до рекомендацій ВООЗ з доповненнями від 2007 року, виділяють:

* інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (ІМБП ST);
* інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST (ІМП ST);
* інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST (ІМП ST) з патологічним зубцем Q.

Діагноз гострого інфаркту міокарда, відповідно до Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [126] має бути сформульований на підставі результатів обстеження, причому діагноз ГІМ з елевацією ST має бути встановлений при наявності як мінімум двох з наступних критеріїв::

* затяжний (більше 20 хвилин) ангінозний напад в стані спокою;
* наявність типових змін ЕКГ;
* наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда.

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини.

При встановленні діагнозу ожиріння ми спиралися на класифікацію, яка розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute ˗ NIH) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я і базується на визначенні індексу маси тіла (індекс Кетле). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався як співвідношення маси тіла досліджуваного до його зрісту в метрах, зведеному в квадрат.

Характер розподілу жирової тканини визначався за допомогою коефіцієнта об’єм талії/об’єм стегон (ОТ/ОС). Об’єм талії вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком; об’єм стегон – як найбільший об’єм на рівні стегна.

Значення ОТ що перевищує 102 см для чоловіків і 89 см для жінок й значення індексу ОТ/ОС більше ніж 0,90 для чоловіків і 0,85 для жінок вважалося ознакою абдомінального ожиріння (за АТР III – 2001).

Комплексна оцінка даних отриманих при визначенні ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС дозволила не тільки верифікувати наявність ожиріння, а й визначити ризик розвитку захворювань і ускладнень, в тому числі і серцево-судинних для чого використовувалась класифікація ожиріння за ІМТ та ОТ і ступінь ризику супутніх захворювань серцево-судинної системи запропонована ВООЗ в 1997 році (табл.2.2.).

*Таблиця 2.2.*

**Класифікація ожиріння за ІМТ та ОТ і ступінь ризику супутніх захворювань серцево-судинної системи (ВООЗ, 1997)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорія | | ІМТ | Ризик розвитку супутніх захворювання | |
| ОТ (жін) 80-88 см  ОТ (чол) 94-102 см | ОТ (жін) ≥ 88 см  ОТ (чол) ≥ 102 см |
| Дефіцит маси тіла | | <18,5 | Низький (підвищений ризик інших захворювань) | Низький (підвищений ризик інших захворювань) |
| Нормальна маса тіла | | 18,5-24,9 | Помірний | Помірний |
| Надлишкова маса тіла | | 25,0-29,9 | Підвищений | Високий |
| Ожиріння 1-го ступеню | | 30,0-34,9 | Високий | Дуже високий |
| Ожиріння 2-го ступеню | | 35,0-39,9 | Дуже високий | Дуже високий |
| Ожиріння 3-го ступеню (морбідне) | >40,0 | | Надзвичайно високий | Надзвичайно високий |

Клінічна характеристика хворих наведена у таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3*

**Клінічна характеристика хворих на ГІМ за наявності або відсутності супутнього ожиріння**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ГІМ із ОЖ (n=73) | ГІМ без ОЖ (n=32) |
| Чоловіки | 49 (67,12 %) | 24 (75,0 %) |
| Жінки | 24 32,88 %) | 7 (25,0 %) |
| Середній вік | 64,03±1,17 | 63,25±1,93 |
| Q + | 48 (65,75 %) | 17 (53,12 %) |
| Q - | 25 (34,25 %) | 15 (46,88 %) |
| ФВ % менш 40 % | 51 (69,8 %) | 20 (62,5 %) |
| Ожиріння І ст. | 62 (84,94 %) | - |
| Ожиріння ІІ ст. | 11 (15,06 %) | - |
| ІМТ, кг/м2 | 33,47±0,61 | 22,08±0,54 |
| ОТ, см | 117,9±1,28 | 74,65±0,89 |
| ОТ/ОС | 1,02 ±0,02 | 0,75 ±0,01 |

Як видно з наведеної таблиці до основної групи увійшли 73 пацієнта з ГІМ та ожирінням, серед яких було 49 (67,12 %) чоловіків і 24 (32,88 %) жінки, середній вік яких складав 64,03±1,17 роки. За даними електрокардіографії серед хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST в цій групі інфаркт міокарду з зубцем Q розвинувся в 48 (65,75 %) пацієнтів, ІМ без зубця Q – в 25 (34,35 %) хворих. Групу порівняння складали 32 хворих на ГІМ з нормальною масою тіла. Серед них були 24 особи чоловічої статі (75 %) і 8 (25%) жіночої, з середнім віком 63,25±1,93 роки. Q-позитивний інфаркт міокарда зареєстровано в 17 хворих (53,12 %) і Q-негативний в 15 (46,88 %) пацієнтів. Зниження скоротливої здатності міокарду ЛШ, що визначалось за зниженням фракції викиду менше 40 %, за даними ультразвукового дослідження серця, було виявлено в 51 (69,8 %) пацієнта1-ї групи і в 20 (62,5 %) хворих 2-ї групи.

Наявність ожиріння встановлювалася за допомогою розрахунку індексу Кетле. Ожиріння І ступеня було виявлено в 62 (84,94 %), ІІ ступеня в 11 (15,06 %) осіб.

Тип ожиріння визначався за розподілом жирової тканини за допомогою вимірювання антропометричних показників. В групі хворих на ГІМ з супутнім ожирінням ІМТ складав 33,47±0,61 кг/м2, в той час як в групі пацієнтів з ГІМ нормальною масою тіла він дорівнював 22,08±0,54 кг/м2. Хворі 1-ї групи мали ОТ 117,9±1,28 см, співвідношення ОТ/ОС в них складало 1,02 ±0,02 см. В пацієнтів, які входили в 2-у групу ОТ був 74,65±0,89 см, співвідношення ОТ/ОС – 0,75 ±0,01.

Проведене нами дослідження включало 2 етапи. На першому етапі було проведено первинне обстеження пацієнтів з гострим коронарним синдромом, розподілення їх на групи в залежності від наявності чи відсутності ожиріння та повторне обстеження через 10-14 днів. Другий етап дослідження мав на увазі зіставлення ефективності лікувальної тактики з використанням різних груп інгібіторів АПФ - еналаприлу і зофеноприлу у сполученні зі спіронолактоном для чого хворі були поділені на групи та обстежені через 6 місяців.

**2.2. Методи дослідження**

Відповідно до мети та задач дослідження було проведено комплексне обстеження хворих на ГІМ та осіб які складали контрольну групу. Обстеження проводилось згідно до Наказу Міністерства охорони здоров’я України №455 від 02.07.2014 року “Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST”[126]. До нього входили наступні процедури:

- збір скарг та анамнезу з їх деталізацією з метою визначення показань та можливих протипоказань для проведення тромболітичної терапії і призначення антикоагулянтних засобів;

- клінічний огляд та фізикальне обстеження відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о) – оцінка свідомості, дихання, кровообігу, візуальна оцінка кольору шкірних покривів та слизових оболонок, наявність набрякового синдрому, антропометричні дані;

- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнта (пульс та його характеристики, рівень АТ, частота дихальних рухів, його характеристика, пальпація, перкусія, аускультація серця та легень, обстеження черевної порожнини та оцінка неврологічного статусу);

- реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях;

- моніторинг ЕКГ, артеріального тиску та пульсоксиметрії;

- ехокардіографія;

- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань;

- лабораторне визначення маркерів ушкодження міокарда (КФК, МВ-КФК чи тропонін Т або I при необхідності в динаміці 2 рази);

- біохімічний аналіз задля визначення рівня АлТ, АсТ, білірубіну, натрію, калію;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст глюкози;

- ліпідний спектр крові (загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, КА).

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки типу «Епіндорф». Для здобуття сироватки пробірки з кров’ю інкубували 30 хв. при температурі +37ºС. Згусток, що утворювався, відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, після чого інкубували при температурі +4ºС протягом 1 години для ретракції згустку. Сироватку переносили в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при температурі – 20ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження.

Визначення вмісту остеопонтину та тромбоспондину-2 проводили у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на аналізаторі «Labline–90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій.

Визначення вмісту остеопонтину проводили за допомогою стандартних комерційних наборів реагентів «HumanOsteopontin» (KonoBiotechCo.,Ltd) для проведення імуноферментного аналізу. Рівень тромбоспондину-2 також визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів «HumanThrombospondin-2» (KonoBiotechCo., Ltd).

Методика проведення цих досліджень базується на принципі ферментативно-пов’язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення остеопонтину (тромбоспондину-2). На першому етапі в лунки планшета, на яких попередньо сорбовані моноклональні антитіла до остеопонтину (тромбоспондину-2), додають зразок, що містить остеопонтин (тромбоспондин-2), і проводять інкубацію. Після цього вносяться анти- остеопонтин (анти-тромбоспондин-2) антитіла, мічені біотином пов’язані з стрептавидин-HRP, для формування імунного комплексу. Далі проводиться інкубація і видалення з розчину ферментів, що не прореагувавали, шляхом багаторазового промивання планшета. На наступному етапі додаються хромогенні субстрати А і В. Після чого розчин придбає синє забарвлення, а потім змінює колір на жовтий під впливом кислоти. Кольоровий градієнт розчину і концентрація остеопонтину (тромбоспондину-2) пов’язані позитивною кореляцією. Один тип антитіл до пептиду (біотіниліруваний пептид) іммобілізується на внутрішніх поверхнях комірок планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули остеопонтину (тромбоспондину-2) знаходиться у наборі у вигляді кон’югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон’югат пероксидази хріну із стрептавідином, що має високу спорідненість до біотину. Після інкубації й промивань у комірки вносять кон’югат пероксидази із стрептавідином, інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв`язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів.

Комплект реагентів: 1.Стандарт (1600 нг / л) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-перокідази хріну - 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30х) - 20 мл. 6. Анти СPP антитіла мічені біотином - 1 мл. 7. Хромогенний розчин A - 6 мл. 8. Хромогенний розчин B - 6 мл. 9 Стоп-реагент - 6 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1.

Обладнання: Фотометр імуноферментний з довжиною хвилі 450 нм. Аналіз проводиться з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки крові. Допускається зберігання зразків при температурі 2-8°С, якщо аналіз проводиться на протязі 24 годин після їхнього забору. Для більш тривалого зберігання зразки заморожують й зберігають при температурі не вище -20°С. Облік результатів з використанням автоматичного фотометру 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.

З метою вивчення ліпідного обміну визначали концентрацію загального холестерину (ЗХ) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Його проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Коефіцієнт атерогенності (КА), рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою А.М.Клімова:

*КА = (ЗХС – ЛПВЩ)/ЛПВЩ;* (2.2.1)

*ЛПНЩ = ЗХС – (ЛПДНЩ + ЛПВЩ), (ммоль/л);* (2.2.2)

*ЛПДНЩ = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л).* (2.2.3)

Стан внутрішньо серцевої гемодинаміки оцінювали за даними трансторокальної ехокардіографії за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна), в одномірному (М-) і двомірному (В-) режимах [127].

Вивчення структур серця проводили у 4-х стандартних позиціях серця, переважно з парастернального доступу (ІІІ-ІV межребірря у лівого краю грудини), у положенні обстежуваного лежачі на спині на лівому боці з піднятим головним кінцем. Двомірну ехокардіографію проводили із парастернальної і апікальної позицій датчика, в проекції короткої і довгої осей серця. При цьому уточнювали морфологічні і функціональні особливості клапанного апарату і камер серця, що були не доступні для вивчення в М-режимі.

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). За методом Simpson (1991) розраховували кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ.

 [мл], (2.2.4)

 [мл], (2.2.5)

Фракція викиду (ФВ %) обчислювалася як відношення ударного об’єму (УО) до кінцево-діастолічного об’єму лівого шлуночка (КДО)

, (2.2.6)

де УО визначали як різницю між діастолічним та систолічним обсягом лівого шлуночка (у мл) - *УО = КДО – КСО*.

Крім того визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см).

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

0,8 × (1,04 × (ТМШП + ТЗСдЛШ + КДР)3 – (КДР)3) + 0,6 (2.2.7)

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 (2.2.8)

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

З метою оцінки серцево-судинного спряження (ССС) проводилось обчислення співвідношення ефективної еластичності (Еа) до кінцево-систолічної еластичності ЛШ (Еs) на підставі аналізу кривої об’єм-тиск ЛШ: ССС= Еа/Еs. Еа та Еs розраховувались неінвазивно за ехокардіографічними показниками.

*Еа = КСТ/УО* (2.2.9)

Кінцевий систолічний тиск (КСТ) розраховувався за формулою

*КДТ=0,9САТ,* (2.2.10)



де САТ – систолічний артеріальний тиск.

*Еs = КСТ/КСО*. (2.2.11)

Величина співвідношення Еа/Еs в межах від 0,6 до 1,2 в фізіологічних умовах приймалася за показник, що відображує оптимальну взаємодію між артеріальною системою та ЛШ.

Для аналізу використовувалися ехокардіограми з чітким зображенням від досліджуваного взірця.

Реєстрацію ЕКГ спокою проводили у 12 стандартних відведеннях на трьохканальному електрокардіографі «Fukuda» FX˗326U (Японія).

З метою визначення наявності ожиріння й типу розподілу жирової тканини були проведені такі антропометричні вимірювання: зріст, вага, ОТ, ОС [128].

ОТ вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об’єм на рівні стегна.

Наявність абдомінального ожиріння (АО) визначали за допомогою вимірювання ОТ, ОС й розрахунку індексу ОТ/ОС.

У відповідності до АТР III (2001) значення ОТ більше 102 см для чоловіків і більше 89 см для жінок й значення індексу ОТ/ОС більше 0,90 для чоловіків і більше 0,85 для жінок свідчить про наявність АО. Особи які мають ОШ більше 36 см для жінок і більше39 см для чоловіків знаходяться у групі ризику по ожирінню і ССЗ [129].

Індекс маси тіла (індекс Кетле) розраховували за формулою:

*ІМТ = вага(кг)/ ріст (м2).* (2.2.12)

Критерієм наявності ожиріння вважали значення ІМТ, що перевищує 30 кг/м2 (табл. 2.4).

*Таблиця 2.4*

**Діагностичне значення показників індексу ваги тіла**

|  |  |
| --- | --- |
| ІМТ | Діагностичне значення |
| 15-19,9 кг/м2 | Недостатня вага тіла |
| 20-24,9 кг/м2 | Нормальна вага тіла |
| 25-29,9 кг/м2 | Надлишкова вага тіла |
| 30-39,9 кг/м2 | Ожиріння |
| Більш 40 кг/м2 | Виразне ожиріння |

Клініко˗інструментальне обстеження хворих проводили двічі: у першу добу та через 6 місяців після інфаркту міокарда для оцінки ефективності терапії, що проводилась.

У відповідності до Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року “Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST” [126], хворі на гострий інфаркт міокарда отримують терапію із використанням:

* нітрати (за умов наявності больового синдрому та клінічних проявів серцевої недостатності). Для внутрішньовенного введення нітрогліцерину використовують інфузійний розчин з концентрацією 100 мкг/мл. Розчин вводять в/в краплинно з початковою швидкістю 5 мкг/хв. Швидкість введення можна збільшувати кожні 3-5 хв на 5 мкг/хв (залежно від ефекту і реакції ЧСС, центрального венозного тиску та систолічного артеріального тиску, яке може бути знижено на 10-25% від вихідного, але не повинно бути нижче 90 мм рт.ст.). Якщо при швидкості введення 20 мкг/хв не отримано терапевтичного ефекту, подальший приріст швидкості введення повинен становити 10-20 мкг/хв. При появі відповідної реакції (зокрема, зниження артеріального тиску) подальше збільшення швидкості інфузії не проводиться або проводиться через більш тривалі інтервали часу;
* наркотичні анальгетики (перевага надається морфіну – вводити дробно по 2-5 мг кожні 5-15 хв до припинення больового синдрому);
* ацетилсаліцилова кислота (якщо пацієнт не отримав її на догоспітальному етапі та за відсутності абсолютних протипоказань – алергічна реакція, активна кровотеча) – розжувати 300-500 мг;
* блокатори рецепторів АДФ ( Клопідогрель: всім хворим з ГКС до 75 років за відсутності протипоказів клопідогрель призначається в дозі 300 мг, а старше 75 років -75 мг);
* еноксапарин (1,0 мг/кг в/в болюсно за відсутності протипоказів.);
* бета-блокатори призначають якомога раніше усім пацієнтам з гострим інфарктом міокарда які не мають протипоказань: (перевага надається неселективним блокаторам бета-адренорецепторів сублингвально або внутрішньо метопролол до 25 мг);
* статини призначають якомога раніше усім пацієнтам з гострим інфарктом міокарда (перевага надається аторвастатину ≥40 мг або еквівалентні дози інших) незалежно від початкових показників холестерину за відсутності протипоказань або непереносимості в анамнезі;
* інгібітори АПФ показані, починаючи з першої доби гострого інфаркту міокарда з елевацією ST, пацієнтам з ознаками серцевої недостатності, систолічною дисфункцією лівого шлуночка, цукровим діабетом та переднім інфарктом міокарда (в першу добу перевага надається каптоприлу– доза обирається в залежності від АТ). При непереносимості інгібіторів АПФ призначається блокатор рецепторів ангіотензину 2-го типу - валсартан 40-80 мг (в залежності від АТ) є альтернативою інгібіторам АПФ для пацієнтів з серцевою недостатністю або систолічною дисфункцією ЛШ.
* всім хворим з гострим інфарктом міокарда та проведенням подвійної антитромбоцитарної терапії показано призначення блокаторів протонної помпи (пантопразол, рабепразол, езомепразол).

Додаткові призначення:

* можливе призначення транквілізатора пацієнту при значному психомоторному та емоційному збудженні (перевага надається діазепаму);
* антагоністи альдостерону (спіронолактон 25 мг або еплеренон 25 мг) показані всім пацієнтам із фракцією викиду ≤ 40% та серцевою недостатністю чи діабетом, при відсутності ниркової недостатності чи гіперкаліємії;
* при непереносимості інгібіторів АПФ альтернативою є блокатори рецепторів ангіотензину 2-го типу (валсартан) для пацієнтів з серцевою недостатністю або систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Подальша тактика в залежності від строків госпіталізації, клінічного стану хворого та результатів ЕКГ:

* якщо можливе переведення пацієнта до стаціонару, де може бути виконано ПКВ у строки ≤120 хвилин, слід негайно перевести хворого в стаціонар із наявністю відповідного агіографічного обладнання для проведення невідкладного ПКВ;
* якщо пацієнт надходить впродовж перших 2 годин від появи симптомів з інфарктом міокарда та низьким ризиком кровотеч, фібриноліз слід проводити, якщо час від звернення до роздування балона буде складати ˃90 хвилин;
* якщо переведення пацієнта до стаціонару з можливістю проведення ПКВ у строки ≤ 120 хвилин неможливе, але строки надходження пацієнта в стаціонар ≤ 12 годин від початку захворювання, за відсутності протипоказань пацієнт має отримати фібринолітичну терапію;
* якщо строки надходження пацієнта в стаціонар ˃12 годин від початку захворювання, при наявності ЕКГ-ознак та клінічних симптомів гострої ішемії, за умов неможливості переведення пацієнта у спеціалізований структурний підрозділ, де наявне ангіографічне обладнання, для проведення ПКВ у строки ≤120 хвилин, пацієнт має отримати фібринолітичну терапію;
* при проведенні фібринолітичної терапії перевагу слід надавати фібринспецифічним препаратам.

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту були сформовані 2 групи пацієнтів: 1-а група хворих на ГІМ з ожирінням, яким до складу стандартної терапії було включено зофеноприл в дозі 15-60 мг на добу та спіронолактон в дозі 25-50 мг на добу (n=26); 2-а група хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, які у складі стандартної терапії отримували еналоприл в дозі 10-20 на добу та спіронолактон в дозі 25-50 мг на добу (n=25).

Математична комп’ютерна обробка результатів проводилась за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (Ме), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). Для оцінки ступеня взаємозв’язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена(r). Оцінка прогностичних властивостей досліджуваних параметрів проводилась методом логістичної регресії за допомогою побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість-специфічність [130,131,132].

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 105 хворих на ГІМ, які були розподілені на групи в залежності від наявності супутнього ожиріння. Така кількість пацієнтів та їх розподіл дозволяє належним чином співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з супутнім ожирінням на підставі вивчення регуляторів конфігурації позаклітинного матриксу та їх впливу на стан гемодинаміки та прогноз даної когорти хворих.

**Розділ 3**

**Рівень остеопонтину, тромбоспондину, тропоніну І у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням.**

**3.1.Зміни концентрації остеопонтину, тромбоспондину, ТрІ та морфофункціональних параметрів у хворих з ГІМ залежно від параметрів у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння.**

У таблиці 3.1 представлено рівні ОСП, ТРС-2, ТрІ у хворих з ГІМ із супутнім ожирінням (основна група) і без нього (група співставлення), а також у групі контролю. Аналіз даних таблиці 3.1 виявив, що у хворих з ГІМ та ожирінням спостерігається вірогідне зростання остеопонтинемії на 90,69% при порівнянні з групою контролю, представленою здоровими особами. Концентрація ТРС-2 у хворих з ГІМ та ожирінням достовірно перевищувала рівні даного параметра у контрольній групі (р< 0,05). Співставлення рівнів ТрІ у хворих основної групи та групи контролю показало достовірне зростання даного маркера при ГІМ та ожирінні.

У хворих з ГІМ без ожиріння при зіставленні з групою контролю знайдено відмінності у вигляді збільшеної концентрації остеопонтину (р<0,01). Подібної зміни виявлено за рівнем параметра, ТСП-2 (р<0,01). Концентрація ТрІ у групі хворих з ГІМ без ожиріння була вище, ніж у хворих контрольної групи (р<0,05).

*Таблиця 3.1*

Рівні остеопонтину, тромбоспондину та тропоніну І у хворих з ГІМ за наявності та відсутності коморбідного ожиріння.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Гострий інфаркт міокарда | | Група контролю |
| з ожирінням | без ожиріння |
| 1 | 2 |
| Остеопонтин, нг/мл | 99,38 ± 7,86 | 78,24 ± 5,43 | 41,03 ± 2,93  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 |

*Продовження таблиці 3.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тромбоспондин-2, нг/мл | 41,72 ± 9,82 | 31,43 ± 1,24 | 16,72 ± 2,85  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 |
| Тропонін І, нг/мл | 4,11 ± 0,87 | 3,89 ± 0,58 | 0,74 ± 1,68  р1 і 2>0,05  р1 і 3<0,05  р2 і 3<0,05 |

Тобто наявність гострої коронарної події супроводжувалась гіпертромбоспондинемією, що може бути пов'язано з властивостями даного параметра екстрацелюлярного матриксу у відношенні регуляції адгезії [133]. Тромбоспондин-2, як адгезивний глікопротеїн є медіатором взаємодії клітина-клітина та/або клітина-екстрацелюлярний матрикс, у тому числі у відношенні фактора Вілебранда, що призводить до змін адгезивної активності клітин. Нестача ТСП-2 асоціюється з великим ризиком виникнення кровотечі внаслідок редукції фактор Вілебранд-апосередкованої адгезії тромбоцитів [134]. Гіпертромбоспондинемія не тільки має вплив на зростання адгезії тромбоцитів, а й є потужним фактором, який забезпечує щільне прикріплення-фіксацію сформованого тромбу до ураження судинної стінки завдяки активації фактора Вілебранда. Високі концентрації остеопонтину при ГІМ підтверджують його участь у процесах імунозапалення [135]. Крім того, остеопонтин володіє подібними з тромбоспондином-2 властивостями у відношенні взаємодії з фактором Вілебранда, що може свідчити про залучення даного параметра до процесів адгезії [136]. Зростання даного параметра згідно результатів S. Coskun асоціюється з розвитком гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST [137], а дані Tamura A. та співавторів свідчать про високі концентрації остеопонтина у хворих з ГКС, що супроводжується елевацією сегменту ST [138]. Крім того, даний параметр залучений до формування атеросклеротичного ураження судин [139,140].

З метою визначення різниць у хворих з ГІМ за параметрами, що вивчаються, проведено співставлення груп згідно наявності ожиріння. Так у хворих з ГІМ та ожирінням рівень остеопонтину достовірно перевищував такий у хворих без ожиріння на 27,4% (р<0,05). Концентрація тромбоспондину-2 була вище у хворих за коморбідності ГІМ та ожирінням на 34,6% (різниці вірогідні, р<0,05). Що стосується рівня ТрІ, у хворих основної групи, представленої пацієнтами з ГІМ та ожирінням, та групи зіставлення, до якої увійшли пацієнти з ГІМ без ожиріння, він вірогідно не відрізнявся (р>0,05).

Більш висока активність остеопонтину з ГІМ за наявності ожиріння може бути пов'язана з імунозапаленням, яке наявне у осіб з надмірною вагою тіла. З іншого боку, дані J. Gomez-Ambrosi та співавторів вказують на можливість продукції остеопонтину саме клітинами жирової тканини адипоцитами, а не тільки макрофагами, гладком'язовими клітинами [71].

Тромбоспондин-2 на думку вчених [141] є інгібітором адипогенеза. Тобто отримана у нашому дослідженні результати про достовірне зростання даного маркера у хворих з ГІМ за коморбідності ожиріння у порівнянні з особами без ожиріння (табл.3.1) може розглядатись в якості адаптаційної реакції у хворих з помірною масою тіла. У зв'язку з цим, наступним етапом у дизайні нашого дослідження був аналіз змін рівнів показників, що вивчаються, згідно ступеня тяжкості ожиріння .

**3.2. Рівні остеопонтина, тромбоспондина-2 та тропоніна І у хворих з ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння.**

Аналіз таблиці 3.2 виявив відмінності у вигляді достовірного зростання концентрації остеопонтину у хворих з ГІМ як при ожирінні 1 ступеня, так і ожирінні 2 ступеня при співставленні з групою контролю.

*Таблиця 3.2*

**Концентрації остеопонтину, тромбоспондину-2 і тропоніну І у хворих з ГІМ зележно від ступеня тяжкості супутнього ожиріння.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | ГІМ | | | КГ |
| ожиріння 1 ст. | ожиріння 2 ст. | НМТ |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Остеопонтин, нг/мл | 96,24 ±1,09 | 115,45 ± 3,58 | 78,24 ± 5,43 | 41,03 ± 2,93  р1 і 2<0,01  р1 і 3 <0,01  р1 і 4 <0,01 р2 і 3<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| Тромбоспондин, нг/мл | 38,77 ± 0,63 | 61,34 ± 4,06 | 31,43 ±1,24 | 16,72 ± 2,8 р1 і 2<0,01  р1 і 3 <0,01  р1 і 4 <0,01 р2 і 3<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| Тропонін І, нг/мл | 3,76 ± 1,02 | 3,94 ± 0,91 | 3,89 ± 0,58 | 0,44 ± 1,68 р1 і 2>0,05  Р1 і3 >0,05  Р1 і 4 <0,05 р2 і 3>0,05  р2 і 4 <0,05  р3 і 4 <0,05 |

Подібні результати отримано при порівнянні рівнів остеопонтинемії у хворих з ГІМ та ожиріння 1 ст. чи 2 ст. з особами з нормальною масою тіла.

Співставлення хворих з ГІМ, що мали ожирінні 1 ст., з хворими у яких було діагностовано ожиріння 2 ст., показало достовірні зростання концентрації даного параметра у осіб з ожирінням 2 ст. Тобто прогресування ступеня тяжкості ожиріння асоціювалось з пропорційним зростанням концентрації остеопонтину яка сягала максимума при ожирінні 2 ст. у хворих з ГІМ. Такі результати не суперечать свідченням медичної літератури [142]. Отримані дані свідчать про існування взаємозв'язку між виразністю ожиріння та рівнем остеопонтину, який у свою чергу може бути тим адитивним фактором з урахуванням його прозапальних ефектів і властивостям модулятора адгезії [141], який є відповідальним за високий ризик кардіоваскулярних подій, що особливо актуально у когорті хворих з тяжким ожирінням, коли правила так званого «парадоксу ожиріння» вже не діють.

Рівні тромбоспондину-2 у хворих з ГІМ та ожирінні 1 ст. чи ожирінні 2 ст. були вище, ніж у осіб групи контролю (таблиця 3.2). Співставлення концентрацій даного маркера у хворих з ожирінням різного ступеня тяжкості та хворих з нормальною масою тіла за наявності ГІМ виявило відмінності у вигляді його зростання при ожирінні як 1 ст., так і 2 ст. При порівнянні рівнів тромбоспондину-2 у хворих з ГІМ та ожирінні 1ст з хворими на ГІМ, що мали ожирінні 2 ст., знайдено достовірне зростання тромбоспондинемії при ожирінні 2 ст. (різниці вірогідні, р<0,01). Таким чином, зростання ступеня тяжкості ожиріння асоціюється із паралельним збільшенням активності адгезивного глікопротеїну тромбоспондину-2, що свідчить про залежність ризику тромбозу від тяжкості ожиріння. Згідно отриманих результатів хворі з ожирінням 2 ст. мали більш високий ризик тромбозу, ніж хворі з ожирінням 1 ст. за рівнем тромбоспондинемії.

Дані таблиці 3.2 вказують на те, що при ожирінні 1 ст., 2 ст. та у осіб з нормальною масою тіла за наявності ГІМ рівні ТрІ достовірно перевищували такі у осіб групи контролю. Концентрація ТрІ у хворих з ГІМ за наявності ожиріння 1 чи 2 ст. не відрізнялася від рівнів ТрІ у осіб без ожиріння.

**3.3. Характеристика змін концентрації ОСП, ТСП-2 та Тр І у хворих з ожирінням та ГІМ залежно від наявності зубця Q.**

Наступним етапом дослідження було визначення наявності відмінностей концентрацій вищезазначених параметрів у хворих з ожирінням залежно від ГІМ з зубцем Q або без зубця Q. У 69 хворих з ожирінням діагностовано Q позитивний ІМ, а 35 хворих з ожирінням мали Q негативний ІМ. Дані представлено у таблиці 3.3. У хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q рівень ТСП-2 достовірно перевищував такий у хворих з ГІМ без зубця Q на 58,17 % (р < 0,05). За параметром ТрІ, який відображує ступінь некротичного ураження кардіоміоцитів, знайдено вірогідні відмінності у вигляді зростання даного маркера на 7,78 % (р < 0,05) при ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими, що мали ГІМ без зубця Q.

*Таблиця 3.3*

**Рівні тромбоспондину, остеопонтину і тромбоспондину І залежно від наявності зубця Q у хворих з ГІМ і ожиріння.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Хворі з ГІМ та ожирінням | | Р |
| з зубцем Q | без зубця Q |
| Тр І, нг/мл | 3,97 ± 0,73 | 2,51 ± 0,31 | < 0,05 |
| ТРС-2, нг/мл | 38,43 ± 1,05 | 35,66 ± 0,81 | < 0,05 |
| ОСП, нг/мл | 93,50 ± 1,58 | 89,17 ± 2,27 | = 0,1 |

Що стосується рівня остеопонтину, виявлено тенденцію до зростання що не досягала рівня вірогідності, даного маркера у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими на ГІМ без зубця Q.

Виявлені достовірні відмінності у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q та без нього за показниками ТСП-2 та ТрІ не дають відповідь на питання про ступінь виразності відмінностей. З метою оцінки ступеня виразності змін у хворих з ІМ з зубцем Q від хворих з ГІМ без зубця Q проводились ранжування з використанням F-критерія. Ранжування за ступенем відмінностей вищезазначених показників у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими з ожирінням та ГІМ без зубця Q (за F-критерієм) показало, що перше рангове місце належить ТСП-2 (F=4,38), друге – ТрІ (F=4,13) (рис.3.1).

Рис. 3.1. Рангова структура ступеня відхилення ОСП та ТСП-2 у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими з ожирінням та ГІМ без зубця Q.

Даний ранг свідчить про те, що провідною ланкою розвитку Q-позитивного ІМ при ожирінні є гіперактивність модулятора адгезії ТСП-2, що дало змогу проаналізувати прогностичні властивості даного маркера щодо формування ГІМ з зубцем Q, які детально висвітлено у розділі 6.

**3.4. Аналіз гендерних особливостей остеопонтинемії та тромбоспондинемії у хворих з ГІМ та ожиріння.**

У табл. 3.4 представлено дані щодо концентрацій ОСП та ТСП-2 у хворих з ГІМ та ожиріння з урахуванням статі.

Таблиці 3.4

**Рівні ОСП та ТСП у хворих з ГІМ та ожиріння залежно від статі.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, одинці вимірювання | Хворі з ГІМ та ожирінням | |
| чоловіки (n=49) | жінки (n=24) |
| ОСП | 93,48 ± 3,17 | 89,36 ± 5,12  р > 0,05 |
| ТСП-2 | 45,23 ±4,75 | 41,94 ± 3,82  р > 0,05 |

Порівняння рівнів остеопонтину та тромбоспондину-2 у хворих з ГІМ та ожиріння залежно від статі достовірних відмінностей не виявило (р>0,05). Тобто гендерних особливостей при вивченні остеопонтинемії та тромбоспондинемії знайдено не було.

Таким чином, проведене дослідження виявило що особливостями розвитку ГІМ у хворих з ожиріння є гіперактивність модулятора адгезії та ТСП-2 та висока модуляторна активність подібної спрямованості з боку остеопонтину поряд з його прозапальними ефектами. Крім того, гіпертромбоспондинемія, яка зростає пропорційно ступеня тяжкості ожиріння у хворих з ГІМ може розглядатись в якості адаптаційної реакції з урахуванням антагоністичних у відношенні адипогенезу властивостей даного маркера.

**Розділ 4**

**Особливості змін морфо-функціональних параметрів міокарда, антропометричних показників і ліпідограми та аналіз взаємозв'язків стану кардіогемодинаміки з активністю остеопонтина у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.**

**4.1. Зміни структурно-функціональних показників міокарда у хворих з ГІМ із супутнім ожирінням та без нього.**

У таблиці 4.1 продемонстровано показник морфо-функціонального стану міокарду у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням, а також у хворих з нормальною масою тіла за наявності різниць за параметром КДО, який був на 68,8% вище у хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з групою контролю (р<0,01). Подібні результати отримано за показниками КСО, який на 31,42% перевищував значення показника у хворих з ГІМ та ожирінням при зіставленні з контрольною групою (р<0,05), що стосується рівня КДО та КСР, дані параметри виявили зміни у вигляді їх достовірного зростання при ожирінні у хворих на ГІМ при порівнянні з групою контролю представленою здоровими особами, на 37,62% (р<0,01) і 45,59 відповідно (р<0,05).

*Таблиця 4.1.*

**Параметри кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ із супутнім ожирінням та без нього**.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Хворі з ГІМ | | Контрольна група |
| з ожирінням  n=73 | без ожиріння  n=32 |
| КДО, мл | 154,62 ± 4,91 | 133,95 ± 5,63 | 91,6 ±10,8  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 |
| КСО, мл | 92,47 ± 4,08 | 83,15±4,87 | 40,36±3,83  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 |

*Продовження таблиці 4.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| КДР, см | 5,78 ± 0,10 | 4,72 ± 0,11 | 4,2 ± 0,12  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,05 |
| КСР, см | 4,79 ± 0,08 | 4,32 ± 0,10 | 3,29±0,15  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,05 |
| ФВ,% | 37,4 ± 1,18 | 40,66 ±1,50 | 67,1±1,95  р1 і 2>0,05  р1 і 3<0,05  р2 і 3<0,05 |
| ТЗС, см | 1,21 ± 0,01 | 1,20 ± 0,01 | 1,02 ± 0,05  р1 і 2>0,05  р1 і 3>0,05  р2 і 3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,21 ± 0,008 | 1,20 ± 0,01 | 1,07 ± 0,004  р1 і 2>0,05  р1 і 3>0,05  р2 і 3>0,05 |
| ЛП, см | 3,94 ± 0,12 | 3,84 ± 0,09 | 3,58 ± 0,09  р1 і 2>0,05  р1 і 3>0,05  р2 і 3<0,05 |
| Ea, мм рт.ст./мл | 1,58 ± 0,24 | 1,82 ± 0,54 | 1,43 ± 0,38  р1 і 2=0,05  р1 і 3<0,05  р2 і 3<0,05 |
| Ea, мм рт.ст./мл | 1,06 ± 0,65 | 0,79 ± 0,26 | 1,88 ± 0,86  р1 і 2>0,05  р1 і 3<0,05  р2 і 3<0,05 |
| Ea/Es, мм рт.ст./мл | 1,5 ± 0,36 | 2,34 ± 0,41 | 0,77 ± 0,27  р1 і 2<0,05  р1 і 3<0,05  р2 і 3<0,05 |

За параметрами ФВ вірогідних різниць виявлено не було (р>0,05). Рівні ТЗС та ТМШП у хворих з ГІМ та ожирінням повністю відповідали таким у осіб контрольної групи (р>0,05). Подібні результати було отримано у відношенні ЛП при зіставленні його рівнів у хворих на ГІМ та супутнім ожирінням з даними групи контролю (р>0,05).

Порівняння параметрів, що вивчаються, також було проведено між хворими на ГІМ без ожиріння з контрольною групою. Як видно з таблиці 4.1, КДО був вище у хворих з ГІМ без ожиріння на 46,23% (р<0,01), ніж у осіб групи контролю. Рівень КСО у хворих з ГІМ та ожирінням перевищував такий у осіб контрольної групи, представленої здоровими особами, на 106,02% (р<0,01). Знайдено зростання рівнів КДР та КСР у хворих на ГІМ та ожиріння при зіставлені з групою контролю на 12,38% (р<0,05) і 31,3 % (р<0,05) відповідно. За параметрами ФВ, ТЗС, ТМШП та ЛП вірогідних змін отримано не було (р>0,05). У хворих з ГІМ за наявності або відсутності ожиріння рівень достовірно перевищував такий у осіб контрольної групи (р<0,05). Подібні результати знайдено щодо параметра Es. Співвідношення Ea/Es було достовірно вище з хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння, порівняно з особами групи контролю (р<0,05).

Під час співставлення параметрів кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ожиріння отримано дані про відповідні різниці за параметрами КДО, КСО, які були вище при ожирінні, ніж у хворих з нормальною масою тіла на 15,43 % (р<0,05) та 11,21 % (р<0,05) відповідно. Рівень КДР у хворих з ГІМ та ожиріння вірогідно перевищував такий у хворих на ГІМ без ожиріння на 22,45 % (р<0,05). Знайдено зростання КСР на 10,88 % (р<0,05) у хворих з ГІМ на ожиріння при зіставленні з групою порівняння, представленою хворими на ГІМ без ожиріння. Знайдено зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на 19,6% у хворих з ГІМ на ожиріння при зіставленні з групою порівняння, представленою хворими на ГІМ без ожиріння.

Порівняння Es у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння не виявило відмінностей (р>0,05). За показником Ea визначено тенденцію до зростання при ожирінні, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). Співвідношення Ea/Es було вище у хворих на ГІМ з ожирінням при зіставленні з хворими на ГІМ без ожиріння, що свідчить на користь зростання міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих із підвищеною масою тіла.

**4.2. Особливості кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння.**

У таблиці 4.2. наведено параметри кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння 1 ст., ожиріння 2 ст., та нормальною масою тіла.

*Таблиця 4.2.*

**Показники кардіогемодинаміки залежно від ступеня ожиріння у хворих на ГІМ (М±m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Хворі на ГІМ та ожиріння | | Хворі на ГІМ без ожиріння | Р |
| Ожиріння Іст. | Ожиріння ІІ ст. |
| 1 | 2 | 3 |
| КДО, мл | 149,51 ± 5,31 | 171,71 ± 8,11 | 133,95 ± 5,63 | 1 и 2<0,05  1 и 3<0,05  2 и 3<0,01 |
| КСО, мл | 98,57 ± 4,76 | 108,56 ± 5,36 | 83,15 ± 4,87 | 1 и 2<0,01  1 и 3<0,05  2 и 3<0,01 |
| КДР, см | 5,21 ± 0,09 | 5,70 ± 0,09 | 4,72 ± 0,11 | 1 и 2<0,01  1 и 3<0,01  2 и 3<0,01 |
| КСР, см | 4,35 ± 0,10 | 4,73 ± 0,09 | 4,32 ± 0,1 | 1 и 2>0,05  1 и 3>0,05  2 и 3<0,01 |
| ФВ, % | 37 ± 1,26 | 35,1 ± 1,31 | 40,66 ± 1,5 | 1 и 2>0,05  1 и 3>0,05  2 и 3<0,01 |
| ТЗС, см | 1,31 ± 0,007 | 1,32 ± 0,01 | 1,3 ± 0,01 | 1 и 2>0,05  1 и 3>0,05  2 и 3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,2 ± 0,004 | 1,22 ± 0,01 | 1,2 ± 0,01 | 1 и 2>0,05  1 и 3>0,05  2 и 3>0,05 |
| ЛП, см | 3,89 ± 0,09 | 4,01 ± 0,09 | 3,84 ± 0,09 | 1 и 2>0,05  1 и 3>0,05  2 и 3<0,01 |

Як видно з таблиці 4.2 достовірні відмінності знайдено за параметрами КДО та КСО у вигляді зростання у хворих х ГІМ та ожиріння I ст. порівняно з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,05 та р<0,01 відповідно). Рівень КДР був вірогідно вище у хворих на ГІМ та ожиріння І ст. при зіставлені з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,01).

За параметрами КСР, ТЗС, ТМШП, ЛП та ФВ достовірних відмінностей виявлено не було, їх рівні у хворих з ГІМ та ожирінням І ст. повністю відповідали таким у групі порівняння, представленої хворими на ГІМ та нормальною масою тіла (р>0,05).

Аналіз параметрів що вивчаються у хворих на ГІМ з ожирінням ІІ ст. та нормальною масою тіла показав наявність змін у вигляді зростання КДО на 28,19% (р<0,05) при ожирінні ІІ ст. Подібні результати отримано за параметром КСО, який був на 30,56 % (р<0,01) вище при ожирінні ІІ ст. у хворих з ГІМ, ніж у хворих з ГІМ та нормальною масою тіла. КДР та КСР у хворих на ГІМ та ожиріння ІІ ст. достовірно перевищували такі у хворих на ГІМ без ожиріння на 20,76% (р<0,01) та 9,49 % (р<0,01) відповідно. Розмір ЛП був вище на 4,43% (р<0,01), а ФВ — нижче на 13,67 % (р<0,01) при ожирінні ІІ ст. порівняно з когортою з нормальною масою тіла у хворих на ГІМ. Рівні ТЗС та ТМШП у хворих з ожирінням ІІ ст. та ГІМ відповідали таким у хворих на ГІМ без ожиріння (р<0,05).

Порівняння морфофункціональних показників міокарда у хворих з ГІМ та ожиріння І чи ІІ ст. Показав що при ожирінні ІІ ст. порівняно з ожирінням І ст. рівні КДО, КСО були на 14,84 % (р<0,05) і 10,13 % (р<0,01) вище. КДР при ожирінні ІІ ст. у хворих з ГІМ також перевищував рівень даного показника при ожирінні І ст. у хворих на ГІМ на 9,4 % (різниці достовірні); (р<0,01). Параметри КСР, ФВ, ТЗС, ТМШП та ЛП у хворих при ожирінні ІІ ст. та ГІМ вірогідно не відрізнялись від рівнів вище зазначених параметрів при ожирінні І ст. у хворих з ГІМ.

Дослідження показало, що наявність ожиріння у хворих з ГІМ супроводжується змінами параметрів кардіогемодинаміки у вигляді дилятації порожнини ЛШ, а при прогресуванні ожиріння – дилятації ЛП і ЛШ, що супроводжується більш виразним зниженням контрактильної здатності.

**4.3. Показники кардіогемодинаміки у хворих з ожирінням залежно від наявності зубця Q при ГІМ.**

Згідно з даними таблиці 4.3, у якій показано зміни структурно-функціональних показників міокарда у хворих з ожирінням та ГІМ залежно від наявності зубця Q, встановлено зростання КДО на 18,93 % (р<0,05), КСО на 29,42% (р<0,05), КДР на 14,17% (р<0,05), та зниження ФВ на 16,69% (р<0,05). Вірогідно не відрізнялись ТЗС, ТМШП при зіставлені хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q та без Q (р>0,05). Подібні результати знайдено за параметрами ЛП та КСР, які у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q був відповідний такому у хворих з ожирінням та ГІМ без зубця Q (р>0,05).

Таблиця 4.3

**Показники кардіогемодинаміки у хворих з ожирінням та ГІМ залежно від наявності або відсутності зубця Q.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Хворі з ожирінням та ГІМ | | Р |
| з зубцем Q  n=48 | без зубця Q  n=25 |
| КДО, мл | 149,64 ± 8,12 | 125,82 ± 6,44 | < 0,05 |
| КСО, мл | 96,12 ± 6,35 | 74,27 ± 3,8 | < 0,05 |
| КДР, см | 5,72 ± 0,14 | 5,01 ± 0,11 | < 0,05 |
| КСР, см | 4,58 ± 0,19 | 4,39 ± 0,21 | >0,05 |
| ФВ, % | 37,42 ± 1,31 | 44,92 ± 1,98 | < 0,05 |
| ТЗС, см | 1,3 ± 0,006 | 1,32 ± 0,04 | >0,05 |
| ТМШП, см | 1,2 ± 0,005 | 1,21 ± 0,03 | >0,05 |
| ЛП,см | 4,05 ± 0,13 | 4,11 ± 0,12 | >0,05 |

Тобто наявність ГІМ з зубцем Q при ожирінні асоціювалася із більш значними за об'ємом розмірами ЛШ та зниженням інотропної здатності серця.

**4.4.Аналіз взаємин між остеопонтином, тромбоспондином-2 та показниками кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ та ожирінням.**

Розвиток ГІМ часто ускладнюється формуванням серцевої недостатності, що відбувається на тлі змін архітектоніки серця та його та його функціональними порушеннями в умовах постінфарктного ремоделювання. Ожиріння тісно пов'язано з основними факторами серцево-судинного ризику, а сумація ожиріння та ІХС супроводжується менш сприятливим перебігом захворювання у постінфарктному періоді. Проте у ряді випадків спостерігається тривала стабілізація розмірів порожнини серця із збереженою інотропною функцією ЛШ. Одже пошук нових біомаркерів і вивчення їх впливу на процеси розвитку постінфарктного ремоделювання дозволить розробити стратегії раннього прогнозування розвитку СН, що дасть змогу сповільнити її прогресування шляхом активного втручання в перебіг хвороби.

У зв'язку з цим увагу привертають ТСП-2 та ОСП, які є матрічно- клітинними протеїнами, що беруть участь у імунозапалені, неопластичних процесах. У той же час є відомості про залучення ОСП до атеросклеротичного ураження судин, процесів кардіального фіброзу, ГЛШ, а також адипогенезу [143,144]. На думку авторів [8,145] ОСП є сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда, що відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні СН.

З метою оцінки змін показників кардіогемодинаміки що вивчаються, ми розділили їх згідно квартілей ОСП у хворих з ожирінням та ГІМ. Дані представлено у таблиці 4.4.

*Таблиця 4.4*

**Параметри кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ та ожиріння згідно квартілей остеопонтину.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання | Рівень остеопонтину | | | |
| 1-й квартіль  41,17-80,63 нг/мл | 2-й квартіль  80,64-93,68  нг/мл | 3-й квартіль  93,69-100,37  нг/мл | 4-й квартіль  100,38,-140,18  нг/мл |
| КДО, мл | 147,63 ± 5,21 | 150,2 ± 4,92  р1 і 2 >0,05 | 167,15 ±6,11  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,05 | 174,36 ± 5,87  р1 і 4<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| КСО, мл | 90,96 ± 3,74 | 93,65 ± 3,79  р1 і 2 =0,05 | 102,47 ± 4,32  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 | 110,16 ± 5,44  р1 і 4<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| КДР, см | 5,23 ± 0,11 | 5,25 ± 0,09  р1 і 2 >0,05 | 5,65 ± 0,14  р1 і 3<0,01  р2 і 3<0,01 | 5,71 ± 0,12  р1 і 4<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| КСР, см | 4,36 ± 0,08 | 4,39 ± 0,12  р1 і 2 >0,05 | 4,48 ± 0,11  р1 і 3<0,05  р2 і 3>0,05 | 4,67 ± 0,09  р1 і 4<0,01  р2 і 4 <0,01  р3 і 4 <0,01 |
| ФВ, % | 39,95 ±1,31 | 37,49 ± 1,43 р1 і 2 >0,05 | 35,88 ± 1,39  р1 і 3=0,07  р2 і 3>0,05 | 35,04 ± 1,18  р1 і 4<0,05  р2 і 4 >0,05  р3 і 4 >0,05 |
| ТЗС, см | 1,32 ±0,08 | 1,31 ± 0,01  р1 і 2 >0,05 | 1,30 ± 0,01  р1 і 3>0,05  р2 і 3>0,05 | 1,30 ±0,09  р1 і 4>0,05  р2 і 4 >0,05  р3 і 4 >0,05 |
| ТМШП, см | 1,22 ± 0,006 | 1,22 ± 0,01  р1 і 2 >0,05 | 1,21 ± 0,09  р1 і 3>0,05  р2 і 3>0,05 | 1,21 ±0,01  р1 і 4>0,05  р2 і 4 >0,05  р3 і 4 >0,05 |
| ЛП, см | 3,90 ± 0,01 | 3,91 ± 0,01  р1 і 2 >0,05 | 3,91 ± 0,09  р1 і 3>0,05  р2 і 3>0,05 | 3,93 ± 0,08  р1 і 4>0,05  р2 і 4 >0,05  р3 і 4 >0,05 |

*Продовження таблиці 4.4*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ea/Es,  мм рт.ст./мл | 1,3 ± 0,03 | 1,5 ± 0,01  р1 і 2 > 0,05 | 2,3 ± 0,08  р1 і 3 < 0,05  р2 і 3 < 0,05 | 2,3 ± 0,05  р1 і 4 < 0,05  р2 і 4 < 0,05  р3 і 4 > 0,05 |

Як видно з таблиці 4.4, КДО у хворих з ГІМ та ожиріння у 1-му та 2-му квартілі були достовірно нижчі ніж у 3-му квартілі ОСП (р<0,01 та р<0,05 відповідно). Подібні відмінності спостерігаються при співставленні показника КДО у 1-му та 2-му квартілі з 4-м квартілем (різниці вірогідні, р<0,01 та р<0,01відповідно). Порівняння 3-го і 4-го квартіля показала, що КДО був вищій у 4-му квартілі (р<0,01). КСО у 4-му квартілі достовірно перевищував такий як у 1-му так і у 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). КСО у 3-му квартілі також був вище, ніж у 1-му та 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). Знайдено зростання КСО у 4-му квартілі, порівняно з 3-м квартілем (р<0,01). Зіставлення КСО у 1-му так і у 2-му квартілі виявило тенденцію до його зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). КДР у 4-му квартілі достовірно перевищував рівні даного показника у 1-му так і у 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). У 3-му квартілі рівень КДР був вірогідно вище, ніж у 1-му та 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). Що стосується порівняння 1-го і 2-го квартіля, КДР вірогідно не відрізнявся (р>0,05). Знайдено зростання КДР у 4-му квартілі при зіставлені з 3-м квартілем (р<0,01). Рівень КСР у 4-му квартілі був вище ніж у 1-му, 2-му або 3-му квартілі. Подібні відмінності визначено для КСР при порівнянні 3-го і 2-го квартіля (різниці вірогідні, р<0,05). Зіставлення КСР у 1-му та 2-му квартілі, а також в 2-му та 3-му квартілі відмінностей не виявлено (р>0,05). Визначено, що у 3-му квартілі рівень КСР був вище, ніж у 2-му квартілі (р<0,05). За показником ФВ виявлено відмінності у вигляді його зниження у 4-му квартілі порівняно з 1-м квартілем (р<0,05). При співставленні рівня ФВ у 4-му квартілі і 2-му або 3-му відмінностей не виявлено (р>0,05). Порівняння ФВ у 1-му та 2-му квартілі, 2-му та 3-му квартілі також не показало достовірних різниць (р>0,05). Знайдено тенденцію до зниження ФВ у 3-му квартілі порівняно з ФВ у 2-му квартілі, яке не досягало рівня вірогідності (р=0,07). За показниками ТЗС, ТМШП та ЛП достовірних відмінностей визначено не було при порівнянні квартілей остеопонтину у хворих з ГІМ та ОЖ.

Встановлено, що у хворих на ГІМ та ожиріння, які увійшли до 1-го та  2- го квартіля відношення Ea/Es було нижче, ніж у осіб із 3-го та 4-го квартіля за ОСП, що свідчить про підвищену міокардіально-артеріальну жорсткість. У хворих на ГІМ та ожиріння з підвищенням квартіля ОСП відбувалося зростання міокардіально-артеріальної жорсткості.

Проведене дослідження показало, що у хворих з ГІМ та ожирінням 3-го і 4-го квартіля остеопонтину (у діапазоні 93,69 - 140,18нг/мл) спостерігається зростання порожнини ЛШ та зниження ФВ у 4-му квартілі остеопонтину (діапазон 100,38 - 140,18 нг/мл). Отриманні результати надали змогу калькуляції прогностичних властивостей ОСП що до розвитку дилятації ЛШ у хворих з ГІМ та ожирінням, що детально описано нами у розділі 6.

**4.5. Параметри антропометрії та фракції ліпідограми у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням.**

Дослідження антропометричних показників у хворих з ГІМ залежно від наявності або супутності ожиріння виявило відмінності. Так рівень ІМТ у хворих з ГІМ та ожирінням вірогідно перевищував такий у хворих без ожиріння на 51,6 % (р<0,01). Результати наведено у таблиці 4.5.

*Таблиця 4.5*.

**Антропометричні параметри у хворих з ГІМ залежно від наявності ожиріння (М ± m).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник,  од. виміру | Хворі з ГІМ ( n=105 ) | |
| з ожирінням ( n=73 ) | без ожиріння ( n=32 ) |
| 1 | 2 |
| ІМТ, кг/м2 | 33,47 ± 0,61 | 22,08 ± 0,54  р 1 і 2 < 0,01 |
| ОТ, см | 117,9 ±1,28 | 74,65 ± 0,89  р 1 і 2 < 0,01 |
| ОТ/ОС | 1,02 ± 0,02 | 0,75 ± 0,01  р 1 і 2 < 0,01 |

Що стосується рівня ОТ, він також був вище на 57,9 % при ГІМ та ожирінні при зіставленні з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,01). За параметрами ОТ/ОС знайдено достовірні відмінності у вигляді його зростання у хворих з ГІМ та ожирінням на 36% порівняно з тими, хто не мав ожиріння (р<0,01). Дані представлено у табл. 4.6.

*Таблиця 4.6.*

**Антропометричні показники у хворих з ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння (М ± m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник,  од. виміру | Хворі з ГІМ ( n= 105) | | |
| ожиріння 1 ст.  ( n=62 ) | ожиріння 2 ст.  ( n=11 ) | Норм. маса тіла  ( n= 32) |
| 1 | 2 | 3 |
| ІМТ, кг/м2 | 34,12 ± 0,57 | 35,84 ± 0,26 | 22,08 ± 0,54 |

*Продовження таблиці 4.6.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | р 1 і 3 < 0,01  р 2 і 3 < 0,01 |
| ОТ, см | 114,77 ± 3,01 | 105,81 ± 4,33 | 74,65 ± 0,89  р 1 і 3 < 0,01  р 2 і 3 < 0,01 |
| ОТ/ОС | 0,96 ± 0,02 | 0,93 ± 0,02 | 0,75 ± 0,01  р 1 і 3 < 0,05  р 2 і 3 < 0,05 |

У хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. при порівнянні з хворими з ГІМ, що не мали ожиріння, визначається вірогідне його зростання на 54,5 % (р<0,01). Подібні результати отримано при зіставленні рівня даного показника у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. та хворими з ГІМ та нормальною масою тіла (р<0,01). Рівень ОТ у хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. достовірно перевищував таких у хворих з ГІМ без ожиріння на 93,5 % (р<0,01). Зіставлення даного параметра у хворих з ГІМ за наявності ожиріння 2 ст. чи нормальної маси тіла, виявлено вірогідні зміни ОТ у вигляді його збільшення на 41,4 % (р<0,01) при ожирінні 2 ст. При порівнянні хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. за параметром ОТ/ОС з хворими з ГІМ без ОЖ спостерігається зростання даного показника при ожирінні 1 ст. на 27,28 % (р<0,05). Співставлення ОТ/ОС у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. з тими, що мали нормальну масу тіла, визначило вірогідне його зростання на 24 %(р<0,01), при ожирінні 2 ст.

Наступним кроком у нашому дослідженні було порівняння антропометричних параметрів у хворих згідно наявності ожиріння 1 ст. чи 2 ст. Так за показниками ІМТ встановлено достовірні відмінності у вигляді його зростання при ожирінні 2 ст. у хворих з ГІМ порівняно з тими, що мали ГІМ та ожиріння 1 ст. Зіставлення ОТ показало, що у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. рівень ОТ вірогідно перевищував такий при ожирінні 1 ст. (р<0,01). За параметром ОТ/ОС визначається тенденція до зростання, що не досягала рівня вірогідності (р=0,05) при порівнянні хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. чи 2 ст.

Показники ліпідограми також біло вивчено згідно ступеня тяжкості ожиріння у хворих з ГІМ. У таблиці 4.7 наведено результати вимірів фракцій ліпідограми у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння. У хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з хворими з ГІМ без ожиріння знайдено вірогідне зростання концентрації ЗХ на 27,8 % (р<0,01).Рівень ЛПНЩ були достовірно вище у хворих з ГІМ та ожирінням, ніж у хворих з ГІМ без ожиріння, на 39,3 % (р<0,01).

*Таблиця 4.7.*

**Ліпідні фракції у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ожиріння.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник,  од. виміру | Хворі з ГІМ (n=105) | |
| За наявності ожиріння  (n=73) | Без ожиріння  (n=32) |
| ЗХ, ммоль/л | 6,24 ±0,18 | 4,88 ± 0,21  р<0,01 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,14 ±0,03 | 1,18 ± 0,02  р<0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 2,14 ± 0,19 | 1,63 ± 0,18  р<0,05 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,65 ± 0,16 | 2,62 ± 0,17  р<0,01 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,69 ± 0,02 | 0,64 ± 0,07  р<0,05 |
| КА | 3,68 ± 0,16 | 2,89 ± 0,15  р<0,05 |

Співставлення концентрації ТГ у хворих з ГІМ та ожирінням з тими хворими з ГІМ, що не мали ожиріння, показало наявність змін у вигляді

вірогідного зростання ТГ при ожирінні на 31,3 % (р<0,05). КА був достовірно

вище у хворих з ГІМ при ожирінні, ніж у хворих з нормальною масою тіла на 27,3 % (р<0,05). Що стосується рівня ЛПВЩ, то концентрація даного показника у хворих з ГІМ та ожирінням достовірно не відрізнялось від такої у хворих без ожиріння (р>0,05). Подібні результати було отримано за параметром ЛПДНЩ (р>0,05) при зіставленні хворих з ГІМ та ожирінням з тими, що не мали ожиріння. Порівняння параметрів ліпідного профілю у хворих з ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння представлено у таблиці 4.8.

*Таблиця 4.8.*

**Показники ліпідного профілю у хворих з хворих ГІМ залежно від наявності ожиріння різного ступеня.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник,  од. виміру | Хворі з ГІМ ( n= 105) | | |
| ожиріння 1 ст.  ( n=62 ) | ожиріння 2 ст.  ( n=11 ) | Норм. маса тіла  ( n= 32 ) |
| 1 | 2 | 3 |
| ЗХ, ммоль/л | 5,33 ± 0,19 | 6,29 ± 0,21 | 4,88 ± 0,21  р 1 і 3 < 0,01  р 2 і 3 < 0,01 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,13 ± 0,03 | 1,14 ± 0,02 | 1,18 ± 0,02  р 1 і 3 > 0,05  р 2 і 3 > 0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,91 ± 0,11 | 2,21 ± 0,13 | 1,63 ± 0,18  р 1 і 3 < 0,05  р 2 і 3 < 0,01 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,81 ± 0,17 | 4,43 ± 0,19 | 2,62 ± 0,17  р 1 і 3 < 0,01  р 2 і 3 < 0,01 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,69 ± 0,02 | 0,71 ± 0,05 | 0,64 ± 0,07  р 1 і 3 > 0,05  р 2 і 3 > 0,05 |

*Продовження таблиці 4.8.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| КА | 3,88 ± 0,12 | 4,71 ± 0,18 | 2,89 ± 0,15  р 1 і 3 < 0,05  р 2 і 3 < 0,01 |

Рівень ЗХ був вище у хворих з ГІМ та ожирінням 1ст, ніж у хворих без ожиріння, тобто з нормальною масою тіла, на 9,2 % (р<0,01). Концентрація антиатерогенної фракції ЛПВЩ достовірно не відрізнялась у хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. при зіставленні з хворими буз ожиріння (р>0,05). Аналіз рівнів ТГ у групах хворих, що вивчаються, виявив відмінності у вигляді вірогідного зростання ТГ при ожирінні 1 ст. порівняно з нормальною масою тіла при ГІМ на 17,2 % (р<0,05). Що стосується ЛПНЩ, концентрація даного маркера ліпідограми також зростала при ожирінні 1 ст. порівняно з хворими, що мали нормальну масу тіла при ГІМ, на 45,4 % (р<0,01). Подібні результати отримано за параметром КА, рівень якого при ожирінні 1 ст. достовірно перевищував такий у хворих без ожиріння при ГІМ (р<0,05). За параметром ЛПНЩ відмінностей отримано не було (різниці невірогідні, р>0,05).

Зіставлення фракцій ліпідограми у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. порівняно з ГІМ та нормальною масою тіла визначило різниці у вигляді достовірного зростання ЗХ та 28,9 % (р<0,01) при ожирінні 2 ст. Рівень тригліцеридемії також був вище при ожирінні 2 ст., ніж у хворих без ожирінні при ГІМ на 35,6 % (р<0,05). Достовірних різниць знайдено не було як за рівнем ЛПВЩ, так і за рівнем ЛПДНЩ (р>0,05). На відміну від попередніх показників, концентрація ЛПНЩ вірогідно зростає при ожирінні 2 ст. на 69 % (р<0,01) при зіставлені з хворими, що мали нормальну масу тілу, при ГІМ. КА при ожирінні 2 ст. перевищував такий при ГІМ без ожиріння на 62,9 % (р<0,05).

**Розділ 5**

**Аналіз взаємозв'язків між антропометричними кардіогемодинамічними параметрами, показниками ліпідного профілю, остеопонтином та тромбоспондином-2 у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням.**

Для виявлення взаємин між показниками що вивчаються, було використано кореляції. Знайдено прямі зв'язки між ІМТ та ОСП (r=0,35; p<0,05), ТСП-2 (r=0,37; p<0,05) у групі представленої хворими з ГІМ та нормальною масою тіла (рис. 5.1). У хворих з ГІМ та ожирінням також виявлено зв'язки прямого характеру між параметрами, що вивчаються, а саме: ІМТ та ОСП (r=0,65; p<0,05), ТСП-2 (r=0,71; p<0,05) (рис.5.2). Тобто зростання маси тіла у хворих з ГІМ супроводжується гіпертромбоспондинемією та гіперостеопонтинемією. Цікавим є той факт, що за наявності ожиріння істотно зростає сила зв'язків між параметрами, що вивчаються. Якщо у хворих з ГІМ без ожиріння зв'язки між ІМТ та ОСП чи ІМТ та ТСП-2 мають слабу силу, то при ожирінні сила зв'язку між ІМТ та ОСП стає середньої сили, а між ІМТ та ТСП-2 – сильною за силою. Тобто активність регуляторів конфігурації позаклітинного матриксу залежить від наявності надмірної маси тіла.

r=0,37 r=0,35

рис.5.1 Зв'язки між ІМТ та ТСП-2, ОСП у хворих з ГІМ та нормальною масою тіла.

Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

r=0,71 r=0,65

рис. 5.2 Зв'язки між ІМТ та ТСП-2, ОСП у хворих з ГІМ та ожирінням.

Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

Отримані результати узгоджуються з даними світової медичної літератури. Так згідно [146] у хворих з ожирінням спостерігається достовірне зростання концентрації ОСП, порівняно з тими, що мали рівень у межах до 24,9 кг/м2.

Даний факт може бути пов'язаний із прозапальними ефектами даного медіатора. Адже гострий період ІМ асоціюється зі зростанням імунозапальної активності. З іншого боку, адипоцитарна активність, яка спостерігається у хворих з ожирінням, є потужним агентом, відповідальним за рилізинг прозапальних маркерів імунозапалення [55,147]. У дане досліджування були залучені хворі з абдомінальним типом ожиріння. Як відомо, жирова тканина абдомінальної області має значно вищу ендокринну активність і на сьогодення розглядається могутнім органом ендокринної системи [148].

Приймаючи до уваги той факт, що у наше дослідження були залучені хворі на ГІМ з різним ступенем ожиріння, наступним етапом дослідження був аналіз наявності та характеру зв'язків між гуморальними медіаторами (ОСП та ТСП-2) та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 та 2 ст. На рис.5.3 зображено кореляційні зв'язки прямого характеру у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст. між ОСП та ІМТ (r=0,63; p<0,05) та з ожирінням 2 ст. (r=0,71; p<0,05). Також виявлено прямі зв'язки між ТСП-2 та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст. (r=0,70; p<0,05) та ожирінням 2 ст (r=0,72; p<0,05).

Ожиріння 1 ст.

r=0,70 r=0,63

Ожиріння 2 ст.

r =0,72 r =0,71

Рис. 5.3 Кореляційні зв'язки між ТСП-2, ОСП та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 та 2 ст.

Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

Зв'язки на рівні середньої сили між ОСП та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст., трансформуються у сильні у хворих з ожирінням 2 ст. Зв'язки між ТСП-2 та ІМТ були сильними за силою у хворих на ГІМ при ожирінні 1 ст. і 2 ст. Таким чином, приймаючи до уваги зв'язки тільки сильної сили (r ≥ 0,70) особливістю розвитку ГІМ у хворих з ожирінням є гіпертромбоспондинемія, яка є стабільно високою при різному ступені ожиріння. За параметрами ОСП спостерігається його пропорційне зростання зі ступенем тяжкості ожиріння.

У наше дослідження було залучено хворих на ГІМ, які мали ожиріння саме абдомінального типу, що обґрунтувало можливість проведення наступного етапу дослідження. Хворих було розподілено за медіаною (Ме) рівня ОТ, а саме: до першої підгрупи увійшли хворі з низьким значенням ОТ (нижче Ме), до другої –хворі з високим значенням ОТ (вище Ме). Звертає на себе увагу, що при рівні ОТ нижче Ме, у хворих з ожирінням та ГІМ знайдено зв'язки прямого характеру середньої сили між ОСП та ІМТ (r=0,68; p<0,05). У хворих на ГІМ та ожиріння з рівнем ОТ вище Ме як ОСП, так і ТСП-2 мали сильні прямі зв'язки з ІМТ (r=0,74; p<0,05 та r=0,83; p<0,05 відповідно) (рис. 5.4). Отримані результати свідчать про зростання імунозапальних ефектів ОСП разом з високою активністю маркера адгезії ТСП-2 пропорційно як ступеня ожиріння, так і збільшення об'єму жирової тканини абдомінальної області. Виявлений максимальний за силою зв'язок між ТСП-2 та ІМТ за умов ОТ більше Ме (108 см) (r=0,83) вказує на існування впливу об'єму депозиту абдомінальної жирової тканини на гіперактивність ТСП-2, який деяким чином, навіть перевищував вплив самого існування ожиріння (r=0,71), визначеного за допомогою ІМТ.

Аналіз кореляційних зв'язків між ТСП-2 та ІМТ при ОТ більше 75-го процентіля (Q2=115 см) також виявило сильний прямий зв'язок (r=0,85; p<0,05).

Вивчення взаємозв'язків між ОСП, ТРС-2 та віком хворих показало наявність кореляційних зв'язків прямого характеру, а саме: r=0,51; p<0,05 та r=0,48; p<0,05 відповідно.

За умов ОТ менше Ме

r=0,68 r=0,67

За умов ОТ більше Ме

r=0,74 r=0,83

Рис. 5.4 Кореляційні зв'язки між ТСП-2, ОСП та ІМТ згідно рівня ОТ.

Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

Отримані дані свідчать на користь зростання концентрації вищевказаних медіаторів зі збільшенням віку хворих. Результати наведено у вигляді рис.5.5.

Рис. 5.5 Кореляційні зв'язки між ОСП, ТСП-2 та віком хворих на ГІМ з ожирінням. Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

Аналіз взаємин між ОСП та параметрами кардіогемодинаміки виявив зв'язки. Так у хворих на ГІМ з ожирінням знайдено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією ОСП та рівнем КДР (r=0,48; p<0,05), КСР (r=0,39; p<0,05), КДО (r=0,68; p<0,05) та негативний зв'язок з ФВ (r=0,41; p<0,05). Результати показано на рис 5.6

КДР

КСР

КСО

КДО

ОСП

ФВ

Рис 5.6 Кореляційні зв'язки між ОСП та параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння.

Примітка: - прямий зв'язок

- зворотній зв'язок

При обліку кореляцій середнього ступеня (r≥0,50) встановлено (рис 5.7), що їх кількість знизилась лише на 1 зв'язок з рівнем КСР. Тобто дана кореляційна структура показала високу інтеграцію показників у хворих на ГІМ та ожиріння.

КСР

КДР

ОСП

КДО

КСО

ФВ

Рис. 5.7 Кореляційні зв'язки між ОСП та параметрами кардіогемодинаміки у хворих з ожирінням та ГІМ за умов r ≥ 0,50.

Примітка: - прямий зв'язок

- зворотній зв'язок

Таким чином, у хворих на ГІМ з ожирінням висока активність ОСП супроводжувалась явищами розширення порожнини лівого шлуночка із зниженням скоротливої здатності міокарда. Рівень ТСП-2 виявив слабкі за силою зв'язки з КДР (r=0,31; p<0,05) та КДО (r=0,3; p<0,05). З іншими показниками (КСР, КСО, ФВ), зв'язків виявлено не було. (рис. 5.8).

КДР

ТСП-2

КДО

ФВ

КСО

КСР

Рис. 5.8 Кореляційні зв'язки між ТСП-2 та показниками кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння.

Примітка - прямий кореляційний зв'язок.

Такі результати свідчать, що інтеграція показників між ТСП-2 та морфофункціональними параметрами міокарда забезпечуються слабкими за силою кореляціями при обліку всіх достовірних зв'язків. При обліку кореляцій середньої та сильної сили (p≥0,50) повністю зникають зв'язки між параметрами, що вивчаються. Тобто у хворих на ГІМ та ожиріння між ОСП та показниками кардіогемодинаміки знайдена більш жорстка кореляційна плеяда, ніж між структурно-функціональними показниками і ТСП-2. Вивчення параметрів міокардіально-артеріальної жорсткості та ІМТ у хворих на ГІМ та ожиріння показало наявність кореляції параметру слабкої сили (r=0,33; p<0,05). При визначені зв'язків між відношенням Ea/Es та ІМТ згідно рівня ОТ більше або менше Ме знайдено відмінності. У хворих на ГІМ та ожиріння, які мали більш низькі значення ОТ (менше Ме) зв'язок залишився слабким за силою (r=0,32; p<0,05). На відміну від хворих з ОТ менше Ме, у осіб з ГІМ та ожирінням при ОТ більше Ме достовірно зростає сила зв'язків, а саме визначається середній за силою зв'язок прямого параметру (r=0,61; p<0,05). Тобто зростання об'єму адипоцитарної тканини абдомінального регіону супроводжувалось збільшенням міокардіальної (-артеріальної) жорсткості у хворих з ГІМ та ожирінням. Такі відмінності змусили нас оцінити зв'язки Ea/Es з ІМТ згідно процентілей ОТ. Так при ОТ більше 75 процентіля (Q2=119 см) визначається слабкий за силою зв'язок між Ea/Es та ІМТ (r=0,72; p<0,05).

Наступним етапом у нашому дослідженні було проведено аналіз зв'язків між фракціями ліпідограми та ОСП, ТСП-2. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між ТСП-2 і рівнем ЗХ (r=0,33; p<0,05), КА (r=0,30; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,33; p<0,05), ТГ (r=0,35; p<0,05). Кореляція ОСП мала зв'язки подібної спрямованості з ТГ (r=0,35; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,31; p<0,05). Що стосується ХС ЛПВЩ, обидва маркери, що вивчаються, а саме ТСП-2 і ОСП, встановили слабкі зв'язки зворотнього характеру з ХС ЛПВЩ (r=- 0,37; p<0,05 та r= - 0,31; p<0,05 відповідно).

Отримані результати свідчать про зростання проатерогенних і зменшення антиатерогенних фракцій ліпідограми за умов зростання активності ТСП-2 та ОСП, при цьому сильна інтеграція показників забезпечила зв'язками слабкими за силою (рис.5.9)

Встановлено прямий зв'язок середньої сили між ОСП та ТСП-2 (r=0,63; p<0,05) у хворих з ожирінням. При дослідженні зв'язків між ТрІ та ТСП-2 визначено прямий слабкий зв'язок (r=0,36; p<0,05), при цьому між ТрІ і ОСП достовірного зв'язку виявлено не було (r=0,27; p >0,05). Аналіз тільки сильних за силою зв'язків (p≥0,7) між всією сукупністю показників, що вивчаються встановив, що існує жорстка система між корелюючими між собою ІМТ, ОСП, ТСП-2, Ea/Es за умов значень ОТ більше Ме.

ХС ЛПДНЩ

ОСП

ХС ЛПВЩ

ХС ЛПНЩ

ТГ

ХС ЛПВЩ

ТГ

КА

ТСП-2

ЗХ

r=0,33 r=0,33

r=0,35 r=0,30

r=0,37

r=0,63

r=0,35

r=0,31

r=0,31

Рис.5.9 Кореляційні зв'язки між ОСП, ТСП-2 та показниками ліпідограми у хворих з ГІМ та ожирінням.

Примітка: - прямий зв'язок

- зворотній зв'язок

Таким чином, проведене дослідження виявило, що у хворих на ГІМ та ожиріння за умов високих значень показника ОТ зростає міокардіально-артеріальна жорсткість разом з супутньою гіперостеопонтинемією з максимумом при ожирінні 2 ст. Сироватковий рівень ОСП, який виявив численні зв'язки середньої сили з параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки, може відображувати активацію ремоделювання міокарда внаслідок порушень у екстрацелюлярному матриксі, що супроводжується зниженням скорочувальної здатності лівого шлуночку на тлі дилятації його порожнини.

**Розділ 6**

**Прогностичні властивості тромбоспондину-2 та остеопонтину щодо розвитку та перебігу гострого ІМ у хворих з ожирінням.**

Не дивлячись на значні успіхи що досягнуті сучасною медициною у питаннях ранньої діагностики та лікування такою форми ішемічною хвороби серця, як ГІМ, захворюваність та смертність серед цієї категорії хворих залишаються високими, що особливо актуально за наявності коморбідності. Поєднання цих двох патологій погіршує прогноз пацієнта, так як ожиріння є не тільки фактором ризику розвитку ІБС, але і сприяє його прогресуванню і підвищенню смертності.

В даний час більшої актуальності набуває виявлення і уточнення ролі нових предикторів кардіальної смерті або несприятливого перебігу ГКС з метою їх прогнозування і попередження. На основі проведених багатоцентрових клінічних досліджень для оцінки ризику несприятливих результатів при ОКС, створені й успішно використовуються ряд шкал, такі як TIMI, CADILLAC, GRACE [161,162,163] дозволяють виділити групи хворих з високим, проміжним і низьким ризиком серцево-судинних подій [164,165].

Значний інтерес, як прогностичного маркера при ОКС, представляє вивчення тромбоспондину-2, що є матрично-клітинним протеїном. Встановлено, що при ГІМ відбувається підвищення рівня тромбоспондину-2, що зумовлює порушення структури коллагенового матриксу міокарда за рахунок зниження активності матриксной металопротеїнази-2 і накопичення пошкоджень фібрил колагену [84,166]. Тому він був відібраний для подальшого аналізу прогнозу ремоделювання при ГІМ.

В той же час рутинні параметри володіють прогностичною цінністю. Так на думку L.Guasti та F.Dentali наявність лейкоцитозу у хворих з ГКС асоціюється з більш високим ризиком та несприятливим прогнозом захворювання [165]. Тому пошук саме прогностичного мультимаркера привертає увагу наукової медичної спільноти.

Отже наступним етапом нашого дослідження є оцінка прогностичних властивостей тромбоспондина-2, тропоніна, параметрів ліпідного профілю, лейкоцитарною формули у відношенні розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST при наявності ожиріння.

Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (в нашому випадку 0 або 1) призначався в залежності від того більше або менше його значення, ніж точка поділу (cut-offvalue) - величина при якій сума чутливості і специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість-специфічність. Площа під такою кривою - є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

У хворих з Q-позитивним ІМ рівень тромбоспондину-2, тропоніну сироватки, вираженість лейкоцитозу були вище, ніж у хворих з Q-негативним ІМ. Результати представлені в табл. 6.1.

*Таблиця 6.1.*

**Тромбоспондин-2, тропонин, лейкоцити і ліпідний профіль у хворих з ГІМ і ожирінням.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниця виміру | ГІМ при ожирінні | |  |
| Q-позитивний | Q-негативний |
| Тропонін I, нг/мл | 3,97 ± 0,73 | 2,51 ± 0,31 | p < 0,05 |
| Тромбоспондин-2, нг/мл | 38,43 ± 1,05 | 35,66 ± 0,81 | p < 0,05 |
| Лейкоцитоз | 11,28 ± 0,61 | 9,35 ± 0,57 | p < 0,01 |
| ШОЕ, мм/год | 12,58 ± 1,91 | 9,17 ± 0,95 | p >0,05 |
| ЗХ, ммоль/л | 5,25±0,16 | 5,07±0,11 | p >0,05 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,12±0,03 | 1,24±0,05 | p >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,99±0,10 | 1,87±0,11 | p =0,07 |

*Продовження таблиці 6.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,79±0,15 | 3,79±0,15 | p >0,05 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,66±0,03 | 0,65±0,07 | p >0,05 |
| КА | 3,91±0,16 | 3,76±0,18 | p >0,05 |

Параметри ліпідного спектра достовірно не відрізнялися, проте виявлена тенденція до наростання ТГ у хворих з Q-позитивним ІМ і ожирінням. Рівень ШОЕ достовірно не відрізнявся в порівнюваних групах.

Оцінена предикторна інформативність досліджуваних показників щодо розвитку Q-позитивного ІМ після ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні. Дані представлені в табл. 6.2. Найбільшу площу під кривою, що відображує прогностичні властивості, мала концентрація тромбоспондину-2.

*Таблиця 6.2.*

**Прогностична цінність параметрів щодо розвитку Q-позитивного ІМ при ожирінні після ГКС з елевацією сегмента ST.**

|  |  |
| --- | --- |
| Тестова змінна (і) | Площадь под кривой |
| Тромбоспондин-2 | 0,985 |
| Лейкоцити крові | 0,699 |
| ШОЕ | 0,665 |
| ЗХ | 0,572 |
| ХС ЛПВЩ | 0,570 |
| Тригліцериди | 0,567 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,546 |
| Тропонін I | 0,527 |
| ХС ЛПНЩ | 0,520 |
| КА | 0,510 |

Як видно з рис. 6.1, тромбоспондин-2 виявив високу специфічність і чутливість - 96% і 91,5 відповідно. Згідно ROC-аналізу при підвіщенні рівня тромбоспондину-2 більш 40,41 нг/мл можна прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ у хворих, які поступали в спеціалізоване відділення в зв'язку з наявністю ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні. Що стосується параметрів клінічного аналізу крові, рівень лейкоцитів крові виявили високу специфічність (92%) при низькій чутливості (40,4%), що деяким чином знижує предикторні властивості.

Тромбоспондин-2

0

20

40

60

80

100

0

20

40

60

80

100

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 91,5

Specificity: 96,0

Criterion : ≥40,41

Рис. 6.1. Прогностична цінність рівня тромбоспондину-2 щодо розвитку Q-позитивного ІМ після ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні.

Однак використання розрахунку що до відношення шансів для оцінки розвитку ГІМ з зубцем Q після ГКС з елевацією сегмента ST виявило підвищення прогностичної інформативності при об'єднанні показників тромбоспондину-2 і рівня лейкоцитів за допомогою логістичної регресії в порівнянні з інформативністю окремих показників. Дані представлені на рис. 6.2.

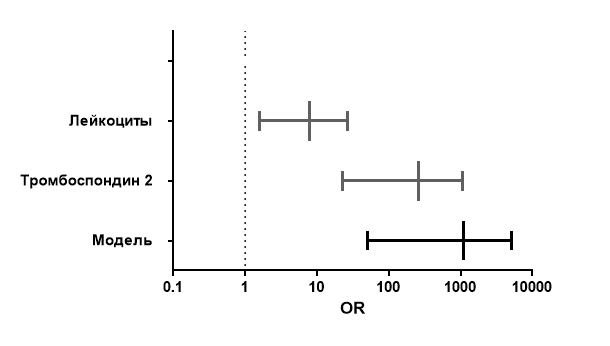


Рис 6.2. Відношення шансів розвитку Q-позитивного ІМ після ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні.

Отримані дані про прогностичну цінність рівня тромбоспондину-2 і параметрів лейкоцитарної формули дає можливість використання даних параметрів в моделі прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ після ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні.

Отже наступним етапом в дизайні нашого дослідження була побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів. Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод [логістичної регресії](#LOGIT). Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

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

Логит-преобразование (6.13)  
 де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

у – стандартне рівняння лінійної регресії:

у= x1\*k1\*+ x2\*k2+ … + xn\*kn+с, (6.14)

де у – величина залежної змінної,

xi – значення незалежних змінних,

ki – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозованому показнику. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

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

У модель включали рівень тромбоспондину-2 та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з з ГКС з елевацією сегменту ST.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних для пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST: тромбоспондин-2, кількість лейкоцитів.

Розвиток Q-позитивного ІМ кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ з чутливістю 98% і специфічністю 96 %.

RОС-криві для моделі представлено на рис. 6.3.



Рис.6.3. RОС-крива для моделі прогнозу ІМ з зубцем Q у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння

Розрахунок імовірності розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST визначався за наступною формулою:

Ризик розвитку Q-позитивного ІМ=1/ (1+exp(0,84× Тромбоспондин-2+0,39× Лейкоцити -39,2), (6.15)

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГКС з елевацією сегменту ST, нг/мл,

лейкоцити – кількість лейкоцитів крові, 109/л.

При значенні >0,5 у пацієнта прогнозують розвиток Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку Q-позитивного ІМ склав лише 4 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні Q-позитивного ІМ мали концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання і кількість лейкоцитів крові, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГСК з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Таким чином, найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST на тлі ожиріння є тромбоспондин-2 та кількість лейкоцитів крові. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість 98 % і специфічність 96 %, сумарно помилковий прогноз складає лише 4 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

Увагу дослідників привертають тромбоспондин-2 і остеопонтин, як матрично-клітинні протеїнази, що беруть участь у моделюванні кардіоміоцитів. У хворих, які перенесли ГІМ концентрації ТСП-2 і ОСП значно зростають і вони втягуються в процеси патологічного ремоделювання [165,166].

Отже, ми проаналізували предикторну здатність остеопонтину щодо розвитку дилятації лівих порожнин серця та зниження ФВ < 45% після гострої коронарної події, а саме перенесеного ІМ (термін спостереження складав 6 місяців) з метою побудови моделі прогнозу. Результати представлено на рис. 6.4.



Рис. 6.4. Предикторна інформативність рівня остеопонтина у відношенні розвитку дилятації лівих порожнин серця у хворих з ожирінням після ГІМ через 6 місяців.

З рис. 6.4. видно, що остеопонтин виявив високу специфічність, а саме: 97,8, проте чутливість була дещо нижче і складала 7,1%. Згідно результатів ROC-аналізу при зростанні остеопонтину більше 89,6 нг/мл прогнозують дилятацію ЛП та ЛШ з систолічною дисфункцією. Прогностичність позитивного результата знаходиться на рівні 95%, а прогностичність негативного результата нижче і складає 87%. Діагностична ефективність дорівнює 89%, що разом з чутливістю 73,1% деяким чином знижують предикторні властивості даного параметра.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу потрапляє в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

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

Логит-преобразование  
 (6.16)

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

у – стандартне рівняння лінійної регресії:

у= x1\*k1\*+ x2\*k2+ … + xn\*kn+с, (6.17)

де у – величина залежної змінної,

xi – значення незалежних змінних,

ki – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної у відношенні прогнозованого показника. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

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

У модель включали рівень ТС-2, ОП, параметри кардіогемодинаміки та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних - остеопонтина і тромбомпондина-2 для пацієнтів з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Розвиток дилатації лівих порожнин серця кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця з чутливістю 83 % і специфічністю 95 % (рис. 6.5).

RОС-криві для моделі представлено на рис. 6.5.

Розрахунок імовірності розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння визначався за наступною формулою:

*P=1/(1+exp(15,627-0,059× остеопонтин -0,259× Тромбоспондин2)),* (6.18)

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл,

остеопонтин - концентрація остеопонтину у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл.

При значенні >0,5 у пацієнта прогнозують розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.



Рис.6.5. RОС-криві для моделі прогнозу дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння

Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ мали концентрація ТСП-2 і ОСП у сироватці крові у 1-й день ГІМ з елевацією сегмента ST, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.

**Розділ 7**

**Стан постінфарктного ремоделювання показників екстрацелюлярного матриксу остеопонтину, тромбоспондину-2 під впливом стандартної терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда із супутнім ожирінням за умов систолічної дисфункції.**

Для оцінки терапевтичного ефекту стандартної терапії хворі на ГІМ та ожиріння були розподілені на 2 групи. 1-ша група приймала зофіноприл у складі стандартної терапії (n=26), 2-га група – еналаприл у складі стандартної терапії (n=25) згідно наказу № 455 МОЗ України. Всі хворі залучені у дослідження були госпіталізовані з ГІМ, що супроводжується елевацією сегменту ST (STEMI). Усім хворим проводилось тромболітична терапія як вибір реперфузії з використанням стрептокінази 1,5 млн ОД. Хворих з первинним перкутанним втручанням залученням залучено у дослідження не було.

До стандартної терапії увійшли антагоніст мінералокортікоїдних рецепторів спіронолактон у дозі 25-50 мг/добу з урахуванням того факту, що 100% хворих, залучених у дослідження терапевтичних ефектів мали ФВ<40%. Крім того, усі хворі, залучені у даний етап дослідження мали ожиріння абдомінального типу.

Як відомо, ожиріння активно приймає участь у патогенезі таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, ІХС, є залученою у процеси гіпертрофії ЛШ та його дилатації, результуючим параметром є ремоделювання міокарда із подальшим розвитком СН. [149,150,151,152]. Також існують відомості, що адипоцитарна тканина може активно включатись у процес на декількох рівнях. Наприклад, ожиріння є відповідальним за гіперактивацію мінералокортікоїдних рецепторів і надмірну продукцію альдостерону, який сприяє розвитку інтерстиціального фіброза, ендотеліальної дисфункції та адгезії тромбоцитів. Отже виявляє інтерес чи змінена ефективність спіронолактона у осіб, що мають супутнє ожиріння, у порівнянні із загальною вибіркою пацієнтів. Чи призначення спіронолактона виправдовує націленість на мінералокортикоїдні рецептори в якості ефективного підходу до лікування хворих з низькою ФВ [153,154,155].

З іншого боку, увагу дослідників привертають ІАПФ, які незважаючи на загально схожий механізм дії, мають значні різниці за хімічною будовою, функціональною групою за потужністю пригнічення ІАПФ в органах і тканинах, оскільки клінічна ефективність препарата пов'язана, насамперед, із блокуванням АПФ у тканинах серця, нирок, судин, а не плазмі крові. У зв'язку з цим, привертає увагу зофеноприл, який містить сульфгідрильну групу і здатний перетворюватись на активну форму у тканинах, а не тільки у плазмі, з формуванням активного ІАПФ [108]. Такі відмінності відрізняють зофеноприл від інших препаратів цього плану. Крім того, він володіє більш виразною ліпофільністю, завдяки чому менше проникає у тканини, ніж інші [115]. Така інформаційна основа обумовила проведення даного етапу дослідження.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчаються, до призначення терапевтичних схем було проведено рандомізацію хворих на ГІМ з ожирінням методом послідовних номерів. Для цього з таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел й кожному хворому надавали відповідний номер. Оцінку різниці між дисперсіями у групах здійснювали за допомогою критерію F– Фішера. Зведені дані про ефективність проведеної рандомізації приведені в табл. 7.1, з якої витікає, що за середніми значеннями достовірних відмін між групами не виявлено за усіма показниками (р>0,05). Утаблиці 7.1. представлено параметри обох груп до початку лікування згідно стандартів із залученням еналаприлу або зофеноприлу.

*Таблиця 7.1*

**Зіставлення клініко-лабораторно-функціональних показників у дослідних групах до лікування (М± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | 1 група | 2 група | р |
| Середній вік | 64,82±1,09 | 63,76±1,84 | >0,05 |

*Продовження таблиці 7.1.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Пол | ч- 54 %, ж –46 % | ч- 55 %, ж – 45 % | ˃0,05 |
| Тропонін I,нг/мл | 5,47±1,03 | 5,43±1,05 | ˃0,05 |
| КДО, мл | 157,14±4,19 | 158,73±4,95 | ˃0,05 |
| КСО, мл | 94,01±2,88 | 95,93±4,04 | ˃0,05 |
| КДР, см | 5,33±0,03 | 5,64±0,08 | ˃0,05 |
| КСР, см | 5,03±0,06 | 4,82±0,1 | ˃0,05 |
| ФВ, % | 39,04±1,13 | 38,6±1,23 | ˃0,05 |
| ТЗС, см | 1,31±0,04 | 1,31±0,005 | ˃0,05 |
| ТМШП, см | 1,20±0,1 | 1,22±0,05 | ˃0,05 |
| ЛП, см | 3,89±0,2 | 3,89±0,12 | ˃0,05 |

Таким чином, було встановлено високий рівень однорідності груп порівняння, який дозволяє визначити результати терапевтичного дослідження, що проводилось й уникнути як псевдо позитивних, так й псевдо негативних результатів.

*Таблиця 7.2.*

**Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням під впливом еналаприлу або зофеноприлу (М±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці виміру | Період спостереження | IІ група, що одержувала еналаприл + спіронолактон  (n=25) | I група, що одержувала зофеноприл + спіронолактон  (n=26) |
| ЛП, см | До лікування | 3,89±0,12 | 3,89±0,2 |
| Після лікування | 3,85±0,31 | 3,6±0,07 |
| р | >0,05 | <0,05 |
| КДР, см | До лікування | 5,64±0,08 | 5,33±0,03 |
| Після лікування | 5,06±0,36 | 4,88±0,2 |
| р | >0,05 | >0,05 |

*Продовження таблиці 7.2.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| КСР, см | До лікування | 4,82±0,1 | | 5,03±0,06 |
| Після лікування | 4,6±0,32 | | 4,62±0,12 |
| р | >0,05 | | >0,05 |
| КДО, мл | До лікування | 158,73±4,95 | | 157,14±4,19 |
| Після лікування | 142,11±3,74 | | 126,68±4,27 |
| р | <0,05 | | <0,05 |
|  | р1 | <0,05 | | |
| КСО, мл | До лікування | 95,93±4,04 | | 94,01±2,88 |
| Після лікування | 84,77±3,92 | | 78,65±1,79 |
| р | <0,05 | | <0,05 |
| р1 | <0,05 | | |
| ФВ, % | До лікування | 38,6±1,23 | | 39,04±1,13 |
| Після лікування | 44,52±1,47 | | 46,32±1,14 |
| р | <0,05 | | <0,05 |
| р1 | <0,05 | | |
| ТЗС, см | До лікування | | 1,31±0,005 | 1,31±0,04 |
| Після лікування | | 1,28±0,02 | 1,3±0,07 |
| р | | >0,05 | >0,05 |

Примітка. р1 – порівняння групи еналаприлу з зофеноприлом

Таблица 7.2. висвітлює динаміку параметрів морфо-функціонального стану міокарда під впливом стандартної терапії з залученням зофіноприлу або енаприлу та спіронолактону у хворих на ГІМ та ожиріння з низькою ФВ. У хворих та ГІМ та ожиріння, яких було залучено до 1-ї групи, знайдено достовірне зменшення об'єму ЛП на 7,6 % (р<0,05), рівнів КДО на 19,3 % (р<0,05), КСО на 16,3% (р<0,05), ІММЛШ на 11,2% (р<0,05). За показником ФВ, який відображує контрактильну здатність, визначено достовірні відмінності на тлі стандартного лікування із залученням зофеноприлу у вигляді зростання даного параметра на 18,65 % (р<0,05). Показниками КСР, КДР вірогідних відмінностей не виявили (р˃0,05). Подібні результати отримано за показниками ТЗС та ТМШП, які достовірно не відрізнялись у динаміці лікування хворих на ГІМ та ожиріння від вихідних значень (р˃0,05). У 2-й групі хворих, до стандартної схеми лікування яких було залучено еналаприл, також отримано зміни динаміки показників структурно-функціонального стану лівого шлуночку у вигляді достовірного зниження розміру КДО на 10,06% (р<0,05), КСО на 10,77 % (р<0,05), ІММЛШ на 9,7 % (р<0,05) та зростання ФВ на 14,3%. Що стосується параметра ЛП, він вірогідно не змінювався на тлі обраної схеми терапії (р˃0,05). Подібні результати наведено у таблиці 7.2 стосовно ТЗС та ТМШП (р˃0,05). Рівні КДР та КСР після лікування відповідали таким до лікування із залученням у стандартну терапію еналаприлу на 15,33 %, ніж до лікування. Таким чином, проведене дослідження встановило, що при залучені до схеми лікування зофеноприлу + спіронолактону отримано більш значні зміни щодо зворотнього ремоделювання міокарда, що підтверджується достовірним зниженням об'єму порожнини ЛШ, визначеного за допомогою КСО та КДО, разом із збільшенням скорочувальної властивості міокарда ЛШ при вірогідному зменшенні розміру ЛП та ІММЛШ.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження був аналіз динаміки параметрів структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГІМ з ожирінням згідно Ме ОТ під впливом лікування комбінаціями препаратів зофеноприл + спіронолактон та еналаприл + спіронолактон (табл. 7.3, 7.4)

*Таблиця 7.3*

**Зміни показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння згідно ОТ під впливом лікування зофеноприл та спіронолактон**

**(І група).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | > Ме ОТ | < Ме ОТ |
| ЛП | до лікування | 4,32 ±0,21  3,81 ± 0,13  р < 0,05 | 3,82 ±0,18  3,32 ± 0,24  р < 0,05 |
| після лікування |
| КДР | до лікування | 5,46 ± 0,12  5,29 ± 0,17  р > 0,05 | 5,28 ± 0,19  4,85 ± 0,22  р > 0,05 |
| після лікування |

*Продовження таблиці 7.3*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| КСР | до лікування | 5,14 ±0,05  4,77 ±0,11  р > 0,05 | 5,09 ±0,07  4,69 ± 0,13  р > 0,05 |
| після лікування |
| КДО | до лікування | 161,18 ± 2,13  137,03 ±3,06  р < 0,05 | 156,42 ± 3,81  134,52 ± 3,28  р < 0,05 |
| після лікування |
| КСО | до лікування | 96,18 ± 2,63  83,68 ± 1,95  р<0,05 | 93,32 ± 2,48  82,12 ± 2,57  р<0,05 |
| після лікування |

У хворих на ГІМ та ожиріння за умов ОТ більше медіани достовірно знизився рівень КСО, КДО та ЛП та інші терапії з залученням комбінації зофеноприл + спіронолактон. За параметрами КСР та КДР вірогідних відмінностей не було (р˃0,05). Отримані результати вказують на високу ефективність комбінації зофеноприлу + спіронолактону у хворих на ГІМ та ожиріння навіть за умов зростання об'єму абдомінальної жирової тканини.

Таблиця 7.4 представляє результати використання стандартної терапії з залученням еналаприлу + спіронолактону знайдено достовірне зниження рівнів КДО, КСО. За іншими параметрами достовірних змін виявлено не було (р˃0,05).

*Таблиця 7.4*

**Зміни показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння згідно ОТ під впливом лікування еналаприл та спіронолактон**

**(ІІ група).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | ОТ > Ме | ОТ < Ме |
| ЛП | до лікування | 4,02 ±0,11  3,93 ± 0,08  р>0,05 | 3,88 ±0,14  3,86 ± 0,18  р>0,05 |
| після лікування |

*Продовження таблиці 7.4*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| КДР | до лікування | 5,68 ± 0,09  5,12 ± 0,14  р>0,05 | 5,62 ± 0,11  4,59 ± 0,08  р>0,05 |
| після лікування |
| КСР | до лікування | 4,87 ± 0,11  4,62 ±0,24  р>0,05 | 4,85 ±0,18  4,58 ± 0,22  р>0,05 |
| після лікування |
| КДО | до лікування | 162,38 ± 4,45  146,19 ±3,88  р<0,05 | 157,69 ± 4,52  140,34 ± 3,74  р<0,05 |
| після лікування |
| КСО | до лікування | 97,84 ± 4,12  88,08 ± 3,73  р<0,05 | 94,72 ± 3,86  85,25 ± 3,31  р<0,05 |
| після лікування |

У таблиці 7.5. представлена динаміка ТСП, ОСП у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням з додаванням до стандартної терапіі зофеноприлу або еналаприлу.

*Таблиця 7.5.*

**Динаміка ОСП, ТСП-2 у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням під впливом еналаприлу або зофеноприлу (М±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниці виміру | Період спостереження | IІ група, що одержувала еналаприл  (n=32) | I група, що одержувала зофеноприл  (n=31) |
| ТСП-2, нг/мл | До лікування | 39,82±2,15 | 42,38±2,71 |
| Після лікування | 35,64±2,18 | 34,75±3,46 |
| р | <0,05 | <0,05 |
| р1 | <0,05 | |
| ОСП, нг/мл | До лікування | 100,53±8,58 | 98,38±5,09 |
| Після лікування | 85,45±6,01 | 79,69±7,88 |
| р | <0,05 | <0,05 |

Примітка. р1 – порівняння групи еналаприлу із зофеноприлом

Проведення аналізу дисліпідемії параметрів екстрацелюлярного матриксу, а саме: тромбоспондину-2 і остеопонтину виявило зменшення даних показників, як при залучені до схеми зофіноприлу + спіронолактону (на 18 % і 19 % відповідно), так і еналаприлу (на 13 % і 15% відповідно).

Проте більш виразні відмінності знайдено при зіставлені комбінації зофеноприлу + спіронолактону при лікуванні хворих на ГІМ та ожиріння, згідно його більш виразних ефектів на показники позаклітинного матриксу, визначених з використанням ТСП-2 та ОСП. Отримані результати узгоджуються з даними світової медичної літератури.

За даними EMPHASIS абдомінальне ожиріння, що виявлене за ОТ, може бути простим маркером, що індифікує підгрупу пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, які можуть отримати найбільшу користь від терапії АМР. Окрім того, ці результати вносять безсумнівний внесок у роз'яснення та званого «парадокса ожиріння» (найкращій прогноз для деяких СС захворювань у пацієнтів з ожирінням), принаймні частково пояснюючи цей феномен великими перевагами АМР при лікуванні пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням [156]. Крім того, є дані що ОТ порівняно з ІМТ в плані виявлення осіб, здатних отримати найбільшу користь від терапії АМР, може пояснюватися різною активністю ренін-ангеотензин-альдостеронової системи (РААС) в жирових відкладеннях різної локалізації (вісцеральні відкладення vs жир іншої локалізації). Повідомлюється про високу активність РААС в абдомінальних адипоцитах, що більш тісно пов'язані з біосинтезом альдостерону, секрецією адипоцитокінів та інших вазоактивних речовин та демонструє високі рівні експресії гену рецепторів до ангіотензиногену та ангеотензину ІІ [157,158]. Більш низка активність РААС спостерігалася в жировій тканині стегон та сідниць, що може пояснити, чому жир цієї локалізації менш метаболічно активний [159]. Очевидно, що вісцеральне ожиріння краще виявляється за допомогою ОТ, та, окрім того, на ОТ майже не впливає типова для СН затримка рідини, значно змінююча ІМТ. В світлі цих обставин, конкретна локалізація жирової тканини має велике значення при лікуванні пацієнтів з СН, а ОТ може бути більш надійним маркером ефективності терапії АМР, ніж ІМТ [160].

На сьогодні ефективність ІАПФ при гострому коронарному синдромі і гострому коронарниму синдромомі з підйомом сегмента ST (STEMI) доведена для п'яти препаратів: каптоприл, еналаприл, трандалопріл, раміприл і зофеноприл. При цьому більш значущий ефект у порівнянні з плацебо відзначено для раміприлу і зофеноприлу.

У дослідженні SMILE I у пацієнтів з гострим ІМ без тромболізису 6-тижневий курс терапії зофеноприлом дозволив знизити показник загальної смертності через 1 рік на 29% прі співставленні з контрольною групою [105]. Значне зниження річної смертності відзначено серед хворих з гострим ІМ без підйому сегмента ST (43%).

**УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проаналізовані рівні ОСП, ТРС-2, Тр І у хворих з ГІМ із супутнім ожирінням (основна група) і без нього (група співставлення), а також у групі контролю. У хворих з ГІМ та ожирінням спостерігається вірогідне зростання остеопонтинемії на 90,69% при порівнянні з групою контролю, представленою здоровими особами. Концентрація ТРС у хворих з ГІМ та ожирінням достовірно перевищувала рівні даного параметра у контрольній групі (р<0,05). Співставлення рівнів Тр І у хворих основної групи та групи контролю показало достовірне зростання даного маркера при ГІМ та ожирінні.

У хворих з ГІМ без ожиріння при зіставленні з групою контролю знайдено відмінності у вигляді збільшеної концентрації остеопонтину до 78,24±5,43 нг/мл (р<0,01). Подібної зміни виявлено за рівнем параметра, ТСП- 2, який становив 31,43 ± 1,24 нг/мл (р<0,01). Концентрація Тр І у групі хворих з ГІМ без ожиріння була вище і складала 3,89 ± 0,58 нг/мл (р < 0,05), ніж у хворих контрольної групи. Виявлена гіпертромоспондинемія, скоріш за все, пов'язана з властивостями даного параметра екстрацелюлярного матриксу у відношенні регуляції адгезії [50]. Тромбоспондин-2, як адгезивний глікопротеїн є медіатором взаємодії клітина-клітина та/або клітина-екстрацелюлярний матрикс, у тому числі у відношенні фактора Вілебранда, що також призводить до змін адгезивної активності клітин [51]. Нестача ТСП-2 асоціюється з великим ризиком виникнення кровотечі внаслідок редукції фактор Вілебранд-апосередкованої адгезії тромбоцитів [52]. Гіпертромбоспондинемія не тільки має вплив на зростання адгезії тромбоцитів, а й є потужним фактором, який забезпечує щільне прикріплення-фіксацію сформованого тромбу до ураження судинної стінки завдяки активації фактора Вілебранда. Високі концентрації остеопонтину при М підтверджують його участь у процесах імунозапалення [53]. Крім того, остеопонтин володіє подібними з тромбоспондином-2 властивостями у відношенні взаємодії з фактором Вілебранда, що може свідчити про залучення даного параметра до процесів адгезії [54].

У хворих з ГІМ та ожирінням рівень остеопонтину достовірно перевищував такий у хворих без ожиріння на 27,4 % (р<0,05). Концентрація тромбоспондину-2 була вище у хворих за коморбідності ГІМ та ожиріння на 34,6 % (різниці вірогідні, р<0,05). Що стосується рівня Тр І, у хворих основної групи, представленої пацієнтами з ГІМ та ожиріння, та групи зіставлення, до якої увійшли пацієнти з ГІМ без ожиріння, він вірогідно не відрізнявся (р>0,05).

Більш висока активність остеопонтину з ГІМ за наявності ожиріння може бути пов'язана з імунозапаленням, яке наявне у осіб з надмірною вагою тіла.

Отримані у нашому дослідженні результати про достовірне зростання тромбоспондину-2, який є інгібітором адипогенеза, у хворих з ГІМ за коморбідності ожиріння у порівнянні з особами без ожиріння можуть розглядатись в якості адаптаційної реакції у хворих з помірною масою тіла.

Були виявлені відмінності у вигляді достовірного зростання концентрації остеопонтину у хворих з ГІМ як при ожирінні 1 ступеня (96,24 ± 1,09 нг/мл, р<0,01), так і ожирінні 2 ступеня (115,45 ± 3,58 нг/мл, р<0,01) при співставленні як із групою контролю (41,03±2,93 нг/мл, р<0,01), так і з особами з нормальною масою тіла (78,24 ± 5,43, р<0,01). Співставлення хворих з ГІМ, що мали ожиріння 1 ст., з хворими у яких було діагностовано ожиріння 2 ст., показало достовірні зростання концентрації даного параметра у осіб з ожирінням 2 ст. Тобто прогресування ступеня тяжкості ожиріння асоціювалось з пропорційним зростанням концентрації остеопонтину яка сягала максимума при ожирінні 2 ст. у хворих з ГІМ.

Отримані дані свідчать про існування взаємозв'язку між виразністю ожиріння та рівнем остеопонтину, який у свою чергу може бути тим адитивним фактором, з урахуванням його прозапальних ефектів і властивостям модулятора адгезії, який є відповідальним за високий ризик кардіоваскулярних подій.

Співставлення концентрацій тромбоспондину-2 у хворих з ожирінням різного ступеня тяжкості та хворих з нормальною масою тіла за наявності ГІМ виявило відмінності у вигляді його зростання при ожирінні як 1 ст., так і 2 ст. При порівнянні рівнів тромбоспондину-2 у хворих з ГІМ та ожирінням 1ст з хворими на ГІМ, що мали ожиріння 2 ст., знайдено достовірне зростання тромбоспондинемії при ожирінні 2 ст. (різниці вірогідні, р<0,01). Таким чином, зростання ступеня тяжкості ожиріння асоціюється із паралельним збільшенням активності адгезивного глікопротеїну тромбоспондину-2, що свідчить про залежність ризику тромбозу від тяжкості ожиріння.

Аналіз вмісту тропоніну І при ожирінні 1 ст., 2 ст. та у осіб з нормальною масою тіла за наявності ГІМ показав, що рівні Тр І достовірно перевищували такі у осіб групи контролю. Концентрація Тр І у хворих з ГІМ за наявності ожирінні 1 чи 2 ст. не відрізнялася від рівнів Тр І у осіб без ожиріння.

Вивчення концентрацій вищезазначених параметрів у хворих з ожирінням залежно від ГІМ з зубцем Q або без зубця Q показало, що у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q рівень ТСП достовірно перевищував такий у хворих з ГІМ без зубця Q на 58,17 % (р<0,05). За параметром Тр І, який відображує ступінь некротичного ураження кардіоміоцитів, знайдено вірогідні відмінності у вигляді зростання даного маркера на 7,78 % (р<0,05) при ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими, що мали ГІМ без зубця Q. Що стосується рівня остеопонтину, виявлено тенденцію до зростання що не досягала рівня вірогідності, даного маркера у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими на ГІМ без зубця Q.

З метою оцінки ступеня виразності змін у хворих з ІМ з зубцем Q від хворих з ГІМ без зубця Q проводились ранжування з використанням F-критерія. Ранжування за ступенем відмінностей вищезазначених показників у хворих з ожирінням та ГІМ з зубцем Q порівняно з хворими з ожирінням та ГІМ без зубця Q (за F-критерієм) показало, що перше рангове місце належить ТСП-2 (F=4,38), друге – Тр І (F=4,13). Даний ранг свідчить про те, що провідною ланкою розвитку Q-позитивного ІМ при ожирінні є гіперактивність модулятора адгезії ТСП-2.

Порівняння рівнів остеопонтину та тромбоспондину-2 у хворих з ГІМ та ожирінням залежно від статі достовірних відмінностей не виявило (р>0,05). Тобто гендерних особливостей при вивченні остеопонтинемії та тромбоспондинемії знайдено не було.

Проведене дослідження виявило що особливостями розвитку ГІМ у хворих з ожирінням є гиперактивність модулятора адгезії та ТСП-2 та висока модуляторна активність подібної спрямованості з боку остеопонтину поряд з його прозапальними ефектами. Крім того, гіпертромбоспондинемія, яка зростає пропорційно ступеня тяжкості ожиріння у хворих з ГІМ може розглядатись в якості адаптаційної реакції з урахуванням антогоністичних у відношені адипогенезу властивостей даного маркера.

При вивченні морфофункціональних показників стану міокарду у хворих з ГІМ з супутнім ожирінням, а також у хворих з нормальною масою тіла було продемонстровано наявність різниць за параметром КДО, який був на 68,8% вище у хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з групою контролю (р<0,01). та КСО, який на 31,42% перевищував значення показника у хворих з ГІМ та ожиріння при зіставленні з контрольною групою (р<0,05), що стосується рівня КДР та КСР, дані параметри виявили зміни у вигляді їх достовірного зростання при ожирінні у хворих на ГІМ при порівнянні з групою контролю представленою здоровими особами, на 37,62% (р<0,01) і 45,59 відповідно (р<0,05). За параметрами ФВ вірогідних різниць виявлено не було (р>0,05). Рівні ТЗС та ТМШП у хворих з ГІМ та ожирінні повністю відповідали таким у осіб контрольної групи (р>0,05). Подібні результати було отримано у відношенні ЛП при зіставленні його рівнів у хворих на ГІМ та супутнім ожирінням з даними групи контролю (р>0,05).

При порівнянні даних параметрів у хворих на ГІМ без ОЖ з контрольною группою було виявлено, що КДО був вище у хворих з ГІМ без ожиріння на 46,23% (р<0,01), ніж у осіб групи контролю. Рівень КСО у хворих з ГІМ та ожиріння перевищував такий у осіб контрольної групи, представленої здоровими особами, на 106,02% (р<0,01). Знайдено зростання рівнів КДР та КСР у хворих на ГІМ та ожиріння при зіставлені з групою контролю на 12,38% (р<0,05) і 31,3 % (р<0,05) відповідно. За параметрами ФВ, ТЗС, ТМШП та ЛП вірогідних змін отримано не було (р<0,05). Подібні результати знайдено щодо параметра Es. Співвідношення Ea/Es було достовірно вище з хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння, порівняно з особами групи контролю (р<0,05).

Під час співставлення параметрів кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ за наявності або відсутності ожиріння отримано дані про відповідні різниці за параметрами КДО, КСО, які були вище при ОЖ, ніж у хворих з нормальною масою тіла на 15,43 % (р<0,05) та 11,21 % (р<0,05) відповідно. Рівень КДР, КСР у хворих з ГІМ та ожиріння вірогідно перевищував такий у хворих на ГІМ без ожиріння на 22,45 % (р<0,05 ) та 10,88 % (р<0,05) відповідно. Знайдено зростання ІММЛШ на 19,6 % (р<0,05) у хворих з ГІМ та ожирінням при зіставленні з групою порівняння, представленою хворими на ГІМ без ожиріння.

Порівняння Es у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння не виявило відмінностей (р>0,05). За показником Ea визначено тенденцію до зростання при ожирінні, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). Співвідношення Ea/Es було вище у хворих на ГІМ з ожирінням при зіставленні з хворими на ГІМ без ожирінні, що свідчить на користь зростання міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих із підвищеною масою тіла.

При вивченні особливостей кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння було виявлено, достовірні відмінності за параметрами КДО та КСО у вигляді їх зростання у хворих на ГІМ та ожиріння I ст. порівняно з хворими на ГІМ без ОЖ (р<0,05 та р<0,01 відповідно). Рівень КДР був вірогідно вище у хворих на ГІМ та ожирінні І ст. при зіставлені з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,01). За параметрами КСР, ТЗС, ТМШП, ЛП та ФВ достовірних відмінностей виявлено не було, їх рівні у хворих з ГІМ та ожирінні І ст. повністю відповідали таким у групі порівняння, представленої хворими на ГІМ з нормальною масою тіла (р>0,05).

Аналіз параметрів що вивчаються у хворих на ГІМ та з ожиріння ІІ ст. та нормальною масою тіла показав наявність змін у вигляді зростання КДО на 28,19% (р<0,05) при ожирінні ІІ ст. Подібні результати отримано за параметром КСО, який був на 30,56 % (р<0,01) вище при ожирінні ІІ ст. у хворих з ГІМ, ніж у хворих з ГІМ та нормальною масою тіла. КДР та КСР у хворих на ГІМ та ожирінні ІІ ст. достовірно перевищували такі у хворих на ГІМ без ожиріння на 20,76% (р<0,01) та 9,49 % (р<0,01) відповідно. Розмір ЛП був вище на 4,43% (р<0,01), а ФВ— нижче на 13,67 % (р<0,01) при ожирінні ІІ ст. порівняно з когортою з нормальною масою тіла у хворих на ГІМ з нормальною масою тіла. Рівні ТЗС та ТМШП у хворих з ожирінням ІІ ст. та ГІМ відповідали таким у хворих на ГІМ без ожиріння (р>0,05).

Порівняння морфофункціональних показників міокарда у хворих з ГІМ та ОЖ І чи ІІ ст. показав що при ОЖ ІІ ст. порівняно з ОЖ ІІ ст. рівні КДО, КСО були на 14,84 % (р<0,05) і 10,13 % (р<0,01) вище. КДР при ОЖ ІІ ст. у хворих з ГІМ також перевищував рівень даного показника при ОЖ ІІ ст. у хворих на ГІМ на 9,4 % (різниці достовірні); (р<0,01). Параметри КСР, ФВ, ТЗС, ТМШП та ЛП у хворих при ОЖ ІІ ст. та ГІМ вірогідно не відрізнялись від рівнів вище зазначених параметрів при ОЖ І ст. у хворих з ГІМ.

Дослідження показало, що наявність ОЖ у хворих з ГІМ супроводжується змінами параметрів кардіогемодинаміки у вигляді дилятації порожнини ЛШ, а при прогресуванні ОЖ – дилятації ЛП і ЛШ, що супроводжується більш виразним зниженням контрактильної здатності

При аналізі структурно-функціональних показників міокарда у хворих з ОЖ та ГІМ залежно від наявності зубця Q, встановлено зростання КДО на 18,93 % (р<0,05), КСО на 29,42% (р<0,05), КДР на 14,17% (р<0,05), та зниження ФВ на 16,69% (р<0,05). Вірогідно не відрізнялись ТЗС, ТМШП при зіставлені хворих з ОЖ та ГІМ з зубцемQ та без Q (р>0,05). Подібні результати знайдено за параметрами ЛП та КСР, які у хворих з ОЖ та ГІМ з зубцем Q був відповідний такому у хворих з ОЖ та ГІМ без зубця Q (р>0,05).

Нами було проаналізовано взаємини між показниками кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ та ОЖ та остеопонтином і тромбоспондином-2, які є матрічно-клітинними протеїнами та беруть участь у імунозапалені, а ОСП залучений до процесів атерогенезу, кардіального фіброзу, ГЛШ, а також адипогенезу і вважається сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда. З метою оцінки змін показників кардіогемодинаміки що вивчаються, вони були розділені згідно квартілей ОСП. Було виявлено, що КДО у хворих з ГІМ та ОЖ у 1-му та 2-му квартілі були достовірно нижчі ніж у 3-му квартілі ОСП (р<0,01 та р<0,05 відповідно). Подібні відмінності спостерігаються при співставленні показника КДО у 1-му та 2-му квартілі з 4-м квартілем (різниці вірогідні, р<0,01 та р<0,01відповідно). Порівняння 3-го і 4-го кварті ля показало, що КДО був вищій у 4-му квартілі (р<0,01). КСО у 4-му квартілі достовірно перевищував такий як у 1-му так і у 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). КСО у 3-му квартілі також був вище, ніж у 1-му та 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). Знайдено зростання КСО у 4-му квартілі, порівняно з 3-м квартілем (р<0,01). Зіставлення КСО у 1-му так і у 2-му квартілі виявило тенденцію до його зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). КДР у 4-му квартілі достовірно перевищував рівні даного показника у 1-му так і у 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). У 3-му квартілі рівень КДР був вірогідно вище, ніж у 1-му та 2-му квартілі (р<0,01 та р<0,01 відповідно). Що стосується порівняння 1-го і 2-го квартіля, КДР вірогідно не відрізнявся (р>0,05). Знайдено зростання КДР у 4-му квартілі при зіставлені з 3-м квартілем (р<0,01). Рівень КСР у 4-му квартілі був вище ніж у 1-му, 2-му або 3-му квартілі. Подібні відмінності визначено для КСР при порівнянні 3-го і 2-го квартіля (різниці вірогідні, р<0,05). Зіставлення КСР у 1-му та 2-му квартілі, а також в 2-му та 3-му квартілі відмінностей не виявлено (р>0,05). Визначено, що у 3-му квартілі рівень КСР був вище, ніж у 2-му квартілі (р<0,05). За показником ФВ виявлено відмінності у вигляді його зниження у 4-му квартілі порівняно з 1-м квартілем (р<0,05). При співставленні рівня ФВ у 4-му квартілі і 2-му або 3-му відмінностей не виявлено (р>0,05). Порівняння ФВ у 1-му та 2-му квартілі, 2-му та 3-му квартілі також не показало достовірних різниць (р>0,05). Знайдено тенденцію до зниження ФВ у 3-му квартілі порівняно з ФВ у 2-му квартілі, яке не досягало рівня вірогідності (р=0,07). За показниками ТЗС, ТМШП та ЛП достовірних відмінностей визначено не було при порівнянні квартілей остеопонтину у хворих з ГІМ та ОЖ.

Встановлено, що у хворих на ГІМ та ожиріння, які увійшли до 1-го та 2-го квартілявідношення Ea/Es було нижче, ніж у осіб із 3-го та 4-го квартіля за ОСП, що свідчить про підвищену міокардіально-артеріальну жорсткість. У хворих на ГІМ та ожиріння з підвищенням квартіля ОСП відбувалося зростання міокардіально-артеріальної жорсткості.

Проведене дослідження показало, що у хворих з ГІМ та ОЖ 3-го і 4-го квартіля остеопонтину (у діапазоні 93,69-140,18 нг/мл) спостерігається зростання порожнини ЛШ та зниження ФВ у 4-му квартілі остеопонтину (діапазон 100,38-140,18 нг/мл).

Дослідження антропометричних показників у хворих з ГІМ залежно від наявності або супутності ожиріння виявило відмінності у вигляді вірогідного перевищення рівеня ІМТ у хворих з ГІМ та ожирінням на 51,6 % (р<0,01) у порівнянні з хворими без ожиріння. Рівнь ОТ також був вище на 57,9 % при ГІМ та ожирінні при зіставленні з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,01). За параметрами ОТ/ОС знайдено достовірні відмінності у вигляді його зростання у хворих з ГІМ та ожирінням на 36% порівняно з тими, хто не мав ожиріння (р<0,01).

У хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. при порівнянні з хворими з ГІМ, що не мали ожиріння, визначається вірогідне зростання на 54,5 % (р<0,01). Подібні результати отримано при зіставленні рівня даного показника у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. та хворими з ГІМ та нормальною масою тіла (р<0,01). Рівень ОТ у хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. достовірно перевищував таких у хворих з ГІМ без ожиріння на 93,5 % (р<0,01). Зіставлення даного параметра у хворих з ГІМ за наявності ожиріння 2 ст. чи нормальної маси тіла, виявлено вірогідні зміни ОТ у вигляді його збільшення на 41,4 % (р<0,01) при ожирінні 2 ст. При порівнянні хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. за параметром ОТ/ОС з хворими з ГІМ без ОЖ спостерігається зростання даного показника при ОЖ 1 ст. на 27,28 % (р<0,05). Співставлення ОТ/ОС у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. з тими, що мали нормальну масу тіла, визначило вірогідне його зростання на 24 % (р<0,01), при ожирінні 2 ст.

За показниками ІМТ встановлено достовірні відмінності у вигляді його зростання при ожирінні 2 ст. у хворих з ГІМ порівняно з тими, що мали ГІМ та ожиріння 1 ст. Зіставлення ОТ показало, що у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. рівеньОТ вірогідно перевищував такий при ожирінні 1 ст. (р<0,01). За параметром ОТ/ОС визначається тенденція до зростання, що не досягала рівня вірогідності (р=0,05) при порівнянні хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. чи 2 ст.

У таблиці 4.7 наведено результати вимірів фракцій ліпідограми у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності супутнього ожиріння. У хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з хворими з ГІМ без ожиріння знайдено вірогідне зростання концентрації ЗХ на 27,8% (р<0,01). Рівень ЛПНЩ були достовірно вище у хворих з ГІМ та ожирінням, ніж у хворих з ГІМ без ожиріння, на 39,3% (р<0,01).

При зіставленні результатів вимірів фракцій ліпідограми у хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з хворими з ГІМ без ожиріння знайдено вірогідне зростання концентрації ЗХ на 27,8 % (р<0,01). Рівень ЛПНЩ був достовірно вище у хворих з ГІМ та ожирінням, ніж у хворих з ГІМ без ожиріння, на 39,3 % (р<0,01). Порівняння концентрації ТГ у хворих з ГІМ та ожирінням з тими хворими з ГІМ, що не мали ожиріння, показало наявність змін у вигляді вірогідного зростання ТГ при ожирінні на 31,3 % (р<0,05). КА був достовірно вище у хворих з ГІМ при ожирінні, ніж у хворих з нормальною масою тіла на 27,3 % (р<0,05). Що стосується рівня ЛПВЩ, то концентрація даного оказника у хворих з ГІМ та ожирінням достовірно не відрізнялось від такої у хворих без ожиріння (р>0,05). Подібні результати було отримано за параметром ЛПДНЩ (р>0,05) при зіставленні хворих з ГІМ та ожирінням з тими, що не мали ожиріння.

Порівняння параметрів ліпідного профілю у хворих з ГІМ залежно від ступеня тяжкості ожиріння рівень ЗХ виявився вищим у хворих з ГІМ та ожирінням 1ст, ніж у хворих з нормальною масою тіла на 9,2 % (р<0,01). Концентрація антиатерогенної фракції ЛПВЩ достовірно не відрізнялась у хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. при зіставленні з хворими буз ожиріння (р>0,05). Аналіз рівнів ТГ у групах хворих, що вивчаються, виявив відмінності у вигляді вірогідного зростання ТГ при ожирінні 1 ст. порівняно з нормальною масою тіла при ГІМ на 17,2 % (р<0,05). Що стосується ЛПНЩ, концентрація даного маркера ліпідограми також зростала при ожирінні 1 ст. порівняно з хворими, що мали нормальну масу тіла при ГІМ, на 45,4 % (р<0,01). Подібні результати отримано за параметром КА, рівень якого при ожирінні 1 ст. достовірно перевищував такий у хворих без ожиріння при ГІМ (р<0,05). За параметром ЛПНЩ відмінностей отримано не було (різниці невірогідні, р>0,05).

Зіставлення фракцій ліпідограми у хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. порівняно з ГІМ та нормальною масою тіла визначило різниці у вигляді достовірного зростання ЗХ та 28,9 % (р<0,01) при ожирінні 2 ст. Рівень тригліцеридемії також був вище при ожирінні 2 ст., ніж у хворих без ожирінні при ГІМ на 35,6 % (р<0,05). Достовірних різниць знайдено не було як за рівнем ЛПВЩ, так і за рівнем ЛПДНЩ (р>0,05). На відміну від попередніх показників, концентрація ЛПНЩ вірогідно зростає при ожирінні 2 ст. на 69 % (р<0,01) при зіставлені з хворими, що мали нормальну масу тілу, при ГІМ. КА при ожирінні 2 ст. перевищував такий при ГІМ без ожиріння на 62,9 % (р<0,05).

Для виявлення взаємозв'язків між антропометричними, кардіогемодинамічними параметрами, показниками ліпідного профілю, остеопонтином та тромбоспондином-2 у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням було використано кореляції. Знайдено прямі зв'язки між ІМТ та ОСП (r=0,35; p<0,05), ТСП-2 (r=0,37; p<0,05) у групі представленої хворими з ГІМ та нормальною масою тіла. У хворих на ГІМ та ожирінням також виявлено зв'язки прямого характеру між параметрами, що вивчаються, а саме: ІМТ та ОСП (r=0,65; p<0,05), ТСП-2 (r=0,71; p<0,05). Тобто зростання маси тіла у хворих з ГІМ супроводжується гіпертромбоспондинемією та гіперостеопонтинемією при чому, за наявності ожиріння, істотно зростає сила зв'язків між параметрами, що вивчаються. Якщо у хворих з ГІМ без ожиріння зв'язки між ІМТ та ОСП чи ІМТ та ТСП-2 мають слабу силу, то при ожирінні сила зв'язку між ІМТ та ОСП стає середньої сили, а між ІМТ та ТСП-2 – сильною за силою.

Аналіз наявності та характеру зв'язків між ОСП, ТСП-2 та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 та 2 ст. виявив кореляційні зв'язки прямого характеру у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст. між ОСП та ІМТ (r=0,63; p<0,05) та з ожирінням 2 ст. (r=0,71; p<0,05), а також прямі зв'язки між ТСП-2 та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст. (r=0,70; p<0,05) та ожирінням 2 ст (r=0,72; p<0,05). Зв'язки на рівні середньої сили між ОСП та ІМТ у хворих на ГІМ з ожирінням 1 ст., трансформуються у сильні у хворих з ожирінням 2 ст. Зв'язки між ТСП-2 та ІМТ були сильними за силою у хворих на ГІМ при ожирінні 1 ст. і 2 ст. Таким чином, приймаючи до уваги зв'язки тільки сильної сили (r≥0,70), особливістю розвитку ГІМ у хворих з ожирінням є гіпертромбоспондинемія, яка є стабільно високою при різному ступені ожиріння. За параметрами ОСП спостерігається його пропорційне зростання зі ступенем тяжкості ожиріння.

Приймаючи до уваги, що до дослідження було залучено хворих на ГІМ, які мали ожиріння саме абдомінального типу хворих було розподілено за медіаною (Ме) рівня ОТ, а саме: до першої підгрупи увійшли хворі з низьким значенням ОТ (нижче Ме), до другої – хворі з високим значенням ОТ (вище Ме). При рівні ОТ нижче Ме, у хворих з ожирінням та ГІМ знайдено зв'язки прямого характеру середньої сили між ОСП та ІМТ (r=0,68; p<0,05). У хворих на ГІМ та ожиріння з рівнем ОТ вище Ме як ОСП, так і ТСП-2 мали сильні прямі зв'язки з ІМТ (r=0,74; p<0,05 та r=0,83; p<0,05 відповідно) (рис. 5.4). Отримані результати свідчать про зростання імунозапальних ефектів ОСП разом з високою активністю маркера адгезії ТСП-2 пропорційно як ступеня ожиріння, так і збільшення об'єму жирової тканини абдомінальної області. Виявлений максимальний за силою зв'язок між ТСП-2 та ІМТ за умов ОТ більше Ме (108 см) (r=0,83) вказує на існування впливу об'єму депозиту абдомінальної жирової тканини на гіперактивність ТСП-2, який деяким чином, навіть перевищував вплив самого існування ожиріння (r=0,71), визначеного за допомогою ІМТ.

Аналіз кореляційних зв'язків між ТСП-2 та ІМТ при ОТ більше 75-го процентіля (Q2 = 115 см) також виявило сильний прямий зв'язок (r=0,85; p<0,05).

Вивчення взаємозв'язків між ОСП, ТРС-2 та віком хворих показало наявність кореляційних зв'язків прямого характеру, а саме: r=0,51; p<0,05 та r=0,48; p<0,05 відповідно. Отримані дані свідчать на користь зростання концентрації вищевказаних медіаторів зі збільшенням віку хворих.

При аналізі взаємин між ОСП та параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з ожирінням знайдено прямі кореляційні зв'язки між концентрацією ОСП та рівнем КДР (r=0,48; p<0,05), КСР (r=0,39; p<0,05), КДО (r=0,68; p<0,05) та негативний зв'язок з ФВ (r=0,41; p<0,05). При обліку кореляцій середнього ступеня (r≥0,50) встановлено, що їх кількість знизилась лише на 1 зв'язок з рівнем КСР. Таким чином, у хворих на ГІМ з ожирінням висока активність ОСП супроводжувалась явищами розширення порожнини лівого шлуночка із зниженням скоротливої здатності міокарда. Рівень ТСП-2 виявив слабкі за силою зв'язки з КДР (r=0,31; p<0,05) та КДО (r=0,3; p<0,05). З іншими показниками (КСР, КСО, ФВ), зв'язків виявлено не було.

При обліку кореляцій середньої та сильної сили (p≥0,50) повністю зникають зв'язки між параметрами, що вивчаються. Тобто у хворих на ГІМ та ожиріння між ОСП та показниками кардіогемодинаміки знайдена більш жорстка кореляційна плеяда, ніж між структурно-функціональними показниками і ТСП-2. Вивчення параметрів міокардіально-артеріальної жорсткості та ІМТ у хворих на ГІМ та ожиріння показало наявність кореляції параметру слабкої сили (r=0,33; p<0,05). При визначені зв'язків між відношенням Ea/Es та ІМТ згідно рівня ОТ більше або менше Ме знайдено відмінності. У хворих на ГІМ та ожиріння, які мали більш низькі значення ОТ (менше Ме) зв'язок залишився слабким за силою (r=0,32; p<0,05). На відміну від хворих з ОТ менше Ме, у осіб з ГІМ та ожирінням при ОТ більше Ме достовірно зростає сила зв'язків, а саме визначається середній за силою зв'язок прямого параметру (r=0,61; p<0,05). Тобто зростання об'єму адипоцитарної тканини абдомінального регіону супроводжувалось збільшенням міокардіальної-артеріальної жорсткості у хворих з ГІМ та ожирінням. Такі відмінності змусили нас оцінити зв'язки Ea/Es з ІМТ згідно процентілей ОТ. Так при ОТ більше 75 процентіля (Q2=119 см) визначається слабкий за силою зв'язок між Ea/Es та ІМТ (r=0,72; p<0,05).

Аналіз зв'язків між фракціями ліпідограми та ОСП, ТСП-2 виявив прямі кореляційні зв'язки між ТСП-2 і рівнем ЗХ (r=0,33; p<0,05), КА (r=0,30; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,33; p<0,05), ТГ (r=0,35; p<0,05). Кореляція ОСП мала зв'язки подібної спрямованості з ТГ (r=0,35; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,31; p<0,05). Що стосується ХС ЛПВЩ, обидва маркери, що вивчаються, а саме ТСП-2 і ОСП, встановили слабкі зв'язки зворотнього характеру з ХС ЛПВЩ (r=-0,37; p<0,05 та r=-0,31; p<0,05 відповідно).

Встановлено прямий зв'язок середньої сили між ОСП та ТСП-2 (r=0,63; p<0,05) у хворих з ожирінням. При дослідженні зв'язків між ТрІ та ТСП-2 визначено прямий слабкий зв'язок (r=0,36; p<0,05), при цьому між ТрІ і ОСП достовірного зв'язку виявлено не було (r=0,27; p>0,05). Аналіз тільки сильних за силою зв'язків (p≥0,7) між всією сукупністю показників, що вивчаються встановив, що існує жорстка система між корелюючими між собою ІМТ, ОСП, ТСП-2, Ea/Es за умов значень ОТ більше Ме.

Проведене дослідження виявило, що у хворих на ГІМ та ожиріння за умов високих значень показника ОТ зростає міокардіально-артеріальна жорсткість разом з супутньою гіперостеопонтинемією з максимумом при ожирінні 2 ст. Сироватковий рівень ОСП, який виявив численні зв'язки середньої сили з параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки, може відображувати активацію ремоделювання міокарда екстрацелюлярного матриксу, що супроводжується зниженням скорочувальної здатності лівого шлуночку на тлі дилятації його порожнини.

Коморбідність ІХС та ожиріння значно погіршує прогноз пацієнта, так як ожиріння є не тільки фактором ризику розвитку ІХС, але і сприяє його прогресуванню і підвищенню смертності.

В даний час більшої актуальності набуває виявлення і уточнення ролі нових предикторів кардіальної смерті або несприятливого перебігу ГКС з метою їх прогнозування і попередження.

Увагу дослідників привертають тромбоспондин-2 і остеопонтин, що беруть участь у моделюванні кардіоміоцитів. У хворих, які перенесли ГІМ концентрації ТС-2 і ОП значно зростають і вони втягуються в процеси патологічного ремоделювання.

Значний інтерес, як прогностичного маркера при ГКС, представляє вивчення тромбоспондину-2, підвищення рівня якого зумовлює порушення структури коллагенового матриксу міокарда за рахунок зниження активності матриксной металопротеїнази-2 і накопичення пошкоджень фібрил коллагену. В той же час рутинні параметри, такі як наявність лейкоцитозу, також володіють прогностичною цінністю. Тому пошук саме прогностичного мультимаркера привертає увагу наукової медичної спільноти.

Виходячи з цього наступним етапом нашого дослідження є оцінка прогностичних властивостей тромбоспондина-2, тропоніна, параметрів ліпідного профілю, лейкоцитарної формули у відношенні розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST при наявності ожиріння.

Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (в нашому випадку 0 або 1) призначався в залежності від того більше або менше його значення, ніж точка поділу (cut-offvalue) - величина при якій сума чутливості і специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість-специфічність. Площа під такою кривою - є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

Оцінена предикторна інформативність досліджуваних показників щодо розвитку Q-позитивного ІМ після ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні. Найбільшу площу під кривою, що відображує прогностичні властивості, мала концентрація тромбоспондину-2.

Тромбоспондин-2 виявив високу специфічність і чутливість - 96% і 91,5 відповідно. Згідно ROC-аналізу при зниженні рівня тромбоспондину-2 більш 40,41 нг/мл можна прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ у хворих, які поступали в спеціалізоване відділення в зв'язку з наявністю ГКС з елевацією сегмента ST при ожирінні. Що стосується параметрів клінічного аналізу крові, рівень лейкоцитів крові виявили високу специфічність (92%) при низькій чутливості (40,4%), що деяким чином знижує предикторні властивості.

Використання розрахунку що до відношення шансів для оцінки розвитку ГІМ з зубцем Q після ГКС з елевацією сегмента ST виявило підвищення прогностичної інформативності при об'єднанні показників тромбоспондину-2 і рівня лейкоцитів за допомогою логістичної регресії в порівнянні з інформативністю окремих показників.

Нами була побудована модель, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів. Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод [логістичної регресії](#LOGIT). Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

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

Логит-преобразование

де P – імовірність того, що 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.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозованому показнику. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

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

У модель включали рівень тромбоспондину-2 та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкостіосідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з з ГКС з елевацією сегменту ST.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних для пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST: тромбоспондин-2, кількість лейкоцитів.

Розвиток Q-позитивного ІМ кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ з чутливістю 98% і специфічністю 96 %

Розрахунок імовірності розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST визначався за наступною формулою:

Ризик розвитку Q-позитивного ІМ=1/(1+exp(0,84× Тромбоспондин-2+0,39× Лейкоцити -39,2),

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГКС з елевацією сегменту ST, нг/мл,

лейкоцити – кількість лейкоцитів крові, 109/л.

При значенні >0,5 у пацієнта прогнозують розвиток Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку Q-позитивного ІМ склав лише 4%. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні Q-позитивного ІМ мали концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання і кількість лейкоцитів крові, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГСК з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Таким чином, найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST на тлі ожиріння, є тромбоспондин-2 та кількість лейкоцитів крові. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість 98% і специфічність 96 %, сумарно помилковий прогноз складає лише 4 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

В ході дослідження було проаналізовано предикторну здатність остеопонтину щодо розвитку дилятації лівих порожнин серця та зниження ФВ<45% після гострої коронарної події, а саме перенесеного ІМ (термін спостереження складав 6 місяців) з метою побудови моделі прогнозу. Остеопонтин виявив високу специфічність, а саме: 97,8, проте чутливість була дещо нижче і складала 73,1%. Згідно результатів ROC-аналізу при зростанні остеопонтину більше 89,6 нг/мл прогнозують дилятацію ЛП та ЛШ з систолічною дисфункцією. Прогностичність позитивного результата знаходиться на рівні 95%, а прогностичність негативного результата нижче і складає 87%. Діагностична ефективність дорівнює 89%, що разом з чутливістю 73,1% деяким чином знижують предикторні властивості даного параметра.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу потрапляє в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

У модель включали рівень ТС-2, ОП, параметри кардіогемодинаміки та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних - остеопонтина і тромбомпондина-2 для пацієнтів з ожирінням, які перенесли ГІМ 6 місяців тому.

Розвиток дилатації лівих порожнин серця кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток дилатації лівих порожнин серця з чутливістю 83 % і специфічністю 95 %.

Розрахунок імовірності розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння визначався за наступною формулою:

*P=1/(1+exp(15,627-0,059× остеопонтин -0,259× Тромбоспондин2)),*

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл,

остеопонтин - концентрація остеопонтину у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГІМ з елевацією сегменту ST, нг/мл.

При значенні >0,5 у пацієнта прогнозують розвиток дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ на тлі ожиріння склав 10 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ мали концентрація ТС-2 і ОП у сироватці крові у 1-й день ГІМ з елевацією сегмента ST, що дає можливість стверджувати, що ці показники є маркерами розвитку дилатації лівих порожнин серця після перенесеного ІМ через 6 місяців спостереження за наявності ожиріння.

Для оцінки терапевтичного ефекту стандартної терапії хворі на ГІМ та ожиріння були розподілені на 2 групи. 1-ша група приймала зофіноприл у складі стандартної терапії (n=26), 2-га група – еналаприл у складі стандартної терапії (n=25). Всі хворі залучені у дослідження були госпіталізовані з ГІМ, що супроводжується елевацією сегменту ST (STEMI). Усім хворим проводилось тромболітична терапія як вибір реперфузії з використанням стрептокінази 1,5 млн ОД. Хворих з первинним перкутанним втручанням залучено у дослідження не було.

До стандартної терапії увійшов антагоніст мінералокрортікодних рецепторів спіронолонолактон у дозі 25-50 мг/добу з урахуванням того факту, що 100% хворих, залученних у дослідження терапевтичних ефектів мали ФВ<40%. Крім того, усі хворі, включені у даний етап дослідження мали ожиріння абдомінального типу.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчаються, до призначення терапевтичних схем було проведено рандомізацію хворих на ГІМ з ожирінням методом послідовних номерів. Для цього з таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел й кожному хворому надавали відповідний номер. Оцінку різниці між дисперсіями у групах здійснювали за допомогою критерію F– Фішера. Таким чином, було досягнуто високий рівень однорідності груп порівняння, який дозволяє визначити результати терапевтичного дослідження, що проводилось й уникнути як псевдопозитивних, так й псевдонегативних результатів.

У хворих та ГІМ та ожиріння, яких було залучено до 1-ї групи, знайдено достовірне зменшення об’єму ЛП на 7,6 % (р<0,05), рівнів КДО на 19,3 (р<0,05), КСО на 16,3% (р<0,05), ІММЛШ на 11,2 % (р<0,05). За показником ФВ, який відображує контрактильну здатність, визначено достовірні відмінності на тлі стандартного лікування із залученням зофеноприлу у вигляді зростання даного параметра на 12,65 % (р<0,05). Показниками КСР, КДР вірогідних відмінностей не виявили (р˃0,05). Подібні результати отримано за показниками ТЗС та ТМШП, які достовірно не відрізнялись у динаміці лікування хворих на ГІМ та ожиріння від вихідних значень (р˃0,05). У 2-й групі хворих, до стандартної схеми лікування яких було залучено еналаприл, також отримано зміни динаміки показників структурно-функціонального стану лівого шлуночку у вигляді достовірного зниження розміру КДО на 10,06 % (р<0,05), КСО на 10,77 (р<0,05), ІММЛШ на 9,7 % (р<0,05). Що стосується параметра ЛП, він вірогідно не змінювався на тлі обраної схеми терапії (р˃0,05). Рівні КДР та КСР після лікування відповідали таким до лікування із залученням у стандартну терапію еналаприлу на 15,33 %, ніж до лікування. Таким чином, проведене дослідження встановило, що при залучені до схеми лікування зофеноприлу + спіронолактону отримано більш значні зміни щодо зворотнього ремоделювання міокарда, що підтверджується достовірним зниженням об'єму порожнини ЛШ, визначеного за допомогою КСО та КДО, разом із збільшенням скорочувальної властивості міокарда ЛШ при вірогідному зменшенні розміру ЛП та ІММЛШ.

При аналізі динаміки параметрів структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГМІ з ожирінням згідно Ме ОТ біло встановлено, що у хворих на ГІМ та ожиріння за умов ОТ більше медіани достовірно знизився рівень КСО, КДО та ЛП на фоні терапії з залученням комбінації зофеноприл + спіронолактон. За параметрами КСР та КДР вірогідних відмінностей не було (р˃0,05). Отримані результати вказують на високу ефективність комбінації зофеноприлу + спіронолактону у хворих на ГІМ та ожиріння навіть за умов зростання об'єму абдомінальної жирової тканини. При використанні стандартної терапії з залученням еналаприлу + спіронолактону знайдено достовірне зниження рівнів КДО, КСО. За іншими параметрами достовірних змін виявлено не було.

Проведення аналізу параметрів екстрацелюлярного матриксу, а саме: тромбоспондину-2 і остеопонтину виявило зменшення даних показників, як при залучені до схеми зофіноприлу + спіронолактону (на 18% і 19% відповідно), так і еналаприлу (на 13% і 15% відповідно).

Проте більш виразні відмінності знайдено при зіставлені комбінації зофеноприлу + спіронолактону при лікуванні хворих на ГІМ та ожиріння, згідно його більш виразних ефектів на показники позаклітинного матриксу, визначених з використанням ТСП-2 та ОСП, що узгоджується з даними світової медичної літератури.

**Висновки**

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності діагностики та лікування гострого інфаркта міокарда з супутнім ожирінням на підставі вивчення ролі остеопонтина та тромбоспондина-2 в процесі ремоделювання лівого шлуночка.
2. У хворих на гострий інфаркт міокарда наявність супутнього ожиріння супроводжувалась зростанням активності остеопонтина на 27,4 % разом із збільшенням концентрації тромбоспондина-2 на 34,6 % при співставних рівнях тропоніна І.
3. Високі значення атерогенних фракцій ліпідів при низьких антиатерогенних показниках, зростання міокардіально-артеріальної ригідності одночасно з дилятацією порожнини лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння, а при прогресуванні ожиріння порожнин — лівого шлуночка та лівого передсердя, відбувалось за умов наявності високих концентрацій регулятора конфігурації позаклітинного матрикса остеопонтина у межах 93,69 – 140,18 нг/мл.
4. У хворих з гострим інфарктом міокарда пропорційне ступеню ожиріння зростання рівнів остеопонтину при стабільно високій концентрації тромбоспондина-2 супроводжується зниженням контрактильної здатності лівого шлуночка на тлі дилятації його порожнини у поєднанні зі зростанням міокардіально-артеріальної жорсткості паралельно збільшенню абдомінального ожиріння, визначеної за допомогою об'єму талії.
5. Концентрація остеопонтину більше 89,6 нг/мл супроводжується розвитком несприятливого ремоделювання міокарда з низькою скорочувальною здатністю у віддаленому постінфарктному періоді у хворих з ожирінням. Виразність лейкоцитозу та гіпертромбоспондинемія асоціювались із трансмуралізацією зони некрозу у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST при ожирінні. Збільшення сироваткового рівня тромбоспондина-2 вище 40,41 нг/мл виявляє прогностичну інформативність у відношенні розвитку Q-позитивного інфаркта міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності ожиріння.
6. Регулятори конфігурації позаклітинного матриксу тромбоспондин-2 та остеопонтин й параметри морфо-функціонального стану міокарда, а саме кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний об'єми лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка показали позитивну динаміку на тлі стандартного лікування з залученням зофеноприлу або еналаприлу у комбінації з спіронолактоном при зростанні скорочувальної здатності міокарда у хворих після перенесеного гострого інфаркта міокарда з фракцією викиду менш, ніж 45% за умов ожиріння абдомінального типу.

**Практичні рекомендації**

1. Для прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння рекомендується визначати тромбоспондин-2,сироватковий рівень якого вище 40,41 нг/мл володіє високою предикторною інформативністю.
2. Рекомендується визначення остеопонтину сироватки на 1-2 добу захворювання на гострий інфаркт міокарду у хворих з ожирінням, як маркера, що відображає ризик несприятливого ремоделювання лівого шлуночка у віддаленому постінфарктному періоді за умов його зростання більше 89,6 нг/мл.
3. Для прогнозу трансмуралізації інфаркту міокарду у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST при ожирінні рекомендується враховувати виразність лейкоцитозу та концентрацію тромбоспондину-2 на 1-2 добу захворювання, які у складі моделі дозволяють з високою ефективністю прогнозувати поширення зони некрозу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Коваленко В. М., та В. М. Корнацький. "Проблеми здоров’я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах: Посібник." *пос./ВМ Коваленко, ВМ Корнацький.–Київ* (2016).

2 Коваленко, В. М., та В. М. Корнацький. "Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу." *Динаміка та аналіз* 239 (2013).

3.Ожирение и избыточный вес. Информацирнный бюллетень № 311. Октябрь 2017г. http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/

4. Гриневич, В. Б., et al. "Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы." *Ожирение и метаболизм* 2 (2012).

5. Нечесова, Т. А., И. Ю. Коробко, и Н. И. Кузнецова. "Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки." *Медицинские новости* 11 (2008): 7-13.

6. Yan, Yi‐Ping, et al. "Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage." *Journal of neurochemistry* 109.6 (2009): 1624-1635.

7. Eckhouse, S.R. et al. Sci. Transl. Med.; published online Feb. 12, 2014;

8. Krishnamurthy, Prasanna, et al. "Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction." *Molecular and cellular biochemistry* 322.1-2 (2009): 53-62.

9. de Borst, Martin H., et al. "c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 331.3 (2009): 896-905.

10. Kahles, Florian, Hannes M. Findeisen, and Dennis Bruemmer. "Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes." *Molecular metabolism* 3.4 (2014): 384-393.

11. Spinale, Francis G. "Matrix metalloproteinases." *Circulation research* 90.5 (2002): 520-530.

12. Сердечно-сосудистые заболевания. Информацирнный бюллетень № 317. Январь 2015 г. URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>

13. Бритов, Анатолий Николаевич, et al. "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике." *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 10.6 S2 (2011): 2-64.

14. Ожирение и избыточный вес. Информацирнный бюллетень № 311. Сентябрь 2016г. URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

15. Caballero, Benjamin. "The global epidemic of obesity: an overview." *Epidemiologic reviews* 29.1 (2007): 1-5.

16. Ожирение: проблема или заболевание? // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2015. – № 1. – С. 8–14.

17. Ожирение и избыточный вес. Информацирнный бюллетень № 311. Май 2012г. URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

18. Aung, KoKo, et al. "Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99.2 (2014): 462-468.

19. Омельяненко, М. Г. "Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста." *Москва-Иваново* (2008).

20. Kopec, Anna K., et al. "Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation." *The Journal of clinical investigation* 127.8 (2017): 3152-3166.

21. Lu, Y., et al. "The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI mediated effects)." *Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of* 97: 970-983.

22. Бородкина, Дарья Андреевна, et al. "Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения?" *Проблемы эндокринологии* 62.6 (2016).

23. Coutinho, Thais, et al. "Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data." *Journal of the American College of Cardiology* 57.19 (2011): 1877-1886.

24. Cohn, Jay N., Roberto Ferrari, and Norman Sharpe. "Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling." *Journal of the American College of Cardiology* 35.3 (2000): 569-582.

25. Frangogiannis, Nikolaos G. "The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling." *Nature Reviews Cardiology* 11.5 (2014): 255-265.

26. Frangogiannis N.G. "Regulation of the inflammatory response in cardiac repair" *Circulation Research* N110 (2012): 159-173.

27. Тепляков, А. Т., et al. "Миокардиальная и артериальная жесткость-важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда." *Кардиология* 56.4 (2016): 42-48.

28. Neves, João S., et al. "Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know." *Frontiers in physiology* 6 (2016): 408.

29. Olivetti, Giorgio, et al. "Apoptosis in the failing human heart." *New England Journal of Medicine* 336.16 (1997): 1131-1141.

# 30. Нечесова, Т. А., И. Ю. Коробко, и Н. И. Кузнецова. "Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки." *Медицинские новости* 11 (2008): 7-13. URL: <https://medprosvita.com.ua/remodelirovanie-levogo-zheludochka-pa>.

# 31. Калюжин В.В., О.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, и А.В. Караулов "Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения." *М.: Медицинское информационное агентство*, 2006: 288

32. Kron, Irving L., et al. "2015 The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines: ischemic mitral valve regurgitation." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 151.4 (2016): 940-956.

33. Чумакова, Г. А., А. П. Покутнев, и Н. Г. Веселовская. "ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ." *Российский кардиологический журнал* 4 (2017): 75-80.

34. Ashrafian, Hutan, Thanos Athanasiou, and Carel W. le Roux. "Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry." (2011): 171-172.

35. Choi, Eui-Young, et al. "High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: the multiethnic study of atherosclerosis." *American heart journal* 164.2 (2012): 251-258.

36. Martin, Seth S., Atif Qasim, and Muredach P. Reilly. "Leptin resistance." *Journal of the American College of Cardiology* 52.15 (2008): 1201-1210.

37. Mokdad, Ali H., et al. "Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001." *Jama* 289.1 (2003): 76-79.

38. Нускабаева Г.О., Кенжебаева Г.С., и Тулепбергенова Б.А. "Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с учетом наличия абдоминального ожирения" *Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XV междунар. науч.-практ. конф.* (2013).

39. Марков, Валентин Алексеевич, et al. *Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации*. STT Publishing, 2014.

40. Herrmann, Joerg, et al. "Body mass index and acute and long-term outcomes after acute myocardial infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial)." *The American journal of cardiology* 114.1 (2014): 9-16.

41. Abel, E. Dale, Sheldon E. Litwin, and Gary Sweeney. "Cardiac remodeling in obesity." *Physiological reviews* 88.2 (2008): 389-419.

42. Zalesin, Kerstyn C., et al. "Impact of obesity on cardiovascular disease." *Medical Clinics of North America* 95.5 (2011): 919-937.

43. Miner, Edward C., and Wayne L. Miller. "A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure."*Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 81. No. 1. Elsevier, 2006.

44. Гасанов, А. Г., и Т. В. Бершова. "Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний." *Биомедицинская химия* 55.2 (2009): 155-168.

45. Zimmermann, Elizabeth A., and Robert O. Ritchie. "Bone: Bone as a Structural Material (Adv. Healthcare Mater. 9/2015)."*Advanced healthcare materials* 4.9 (2015): 1287-1304.

46. Kyriakides, Themis R., et al. "Mice that lack thrombospondin 2 display connective tissue abnormalities that are associated with disordered collagen fibrillogenesis, an increased vascular density, and a bleeding diathesis."*The Journal of cell biology* 140.2 (1998): 419-430.

47. Kyriakides, Themis R., Jessica WY Tam, and Paul Bornstein. "Accelerated wound healing in mice with a disruption of the thrombospondin 2 gene." *Journal of Investigative Dermatology* 113.5 (1999): 782-787.

48. Giachelli, Cecilia M., and Susan Steitz. "Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization." *Matrix Biology* 19.7 (2000): 615-622.

49. Basu, Amitabha, et al. "Impaired wound healing in mice deficient in a matricellular protein SPARC (osteonectin, BM-40)." *BMC cell biology* 2.1 (2001): 15.

50. Bradshaw, Amy D., May J. Reed, and E. Helene Sage. "SPARC-null mice exhibit accelerated cutaneous wound closure." *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 50.1 (2002): 1-10.

51. Chiquet‐Ehrismann, Ruth, and Matthias Chiquet. "Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress." *The Journal of pathology* 200.4 (2003): 488-499.

52. Mao, Jau Ren, et al. "Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition." *Nature genetics* 30.4 (2002): 421-425.

53. Cho, Hyun-Ju, Hyun-Jai Cho, and Hyo-Soo Kim. "Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification." *Current atherosclerosis reports* 11.3 (2009): 206-213.

54. Denhardt, David T., and Xiaojia Guo. "Osteopontin: a protein with diverse functions." *The FASEB journal* 7.15 (1993): 1475-1482.

55. Denhardt, David T., et al. "Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival." *Journal of Clinical Investigation*107.9 (2001): 1055.

56. Thayer, Jeanette M., et al. "Expression of osteopontin in the head process late in gastrulation in the rat." *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 272.3 (1995): 240-244.

57. Klusonˇova, Petra, et al. "Chronic intermittent hypoxia induces 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart." *Endocrinology* 150.9 (2009): 4270-4277.

58. Liaw, Lucy, et al. "Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1)." *Journal of Clinical Investigation* 101.7 (1998): 1468.

59. Coombes, J. D., et al. "Osteopontin neutralisation abrogates the liver progenitor cell response and fibrogenesis in mice." *Gut* 64.7 (2015): 1120-1131.

60. Sarosiek, Konrad, et al. "Osteopontin (OPN) isoforms, diabetes, obesity, and cancer; what is one got to do with the other? A new role for OPN." *Journal of Gastrointestinal Surgery* 19.4 (2015): 639-650.

61. Jiménez-Corona, Azucena E., et al. "Osteopontin upregulation in atherogenesis is associated with cellular oxidative stress triggered by the activation of scavenger receptors." *Archives of medical research* 43.2 (2012): 102-111.

62. Gao, Hong, Marlene C. Steffen, and Kenneth S. Ramos. "Osteopontin regulates α‐smooth muscle actin and calponin in vascular smooth muscle cells." *Cell biology international* 36.2 (2012): 155-161.

1. Tousoulis, D., et al. "Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease." *Current medicinal chemistry*19.6 (2012): 901-920.
2. Georgiadou, Panagiota, et al. "Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3‐year follow‐up study." *European journal of clinical investigation* 40.4 (2010): 288-293.
3. Mohamadpour, Amir Hooshang, et al. "Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease." *Archives of medical research* 46.2 (2015): 112-117.
4. Gluba-Brzózka, Anna, et al. "Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease." *Lipids in health and disease* 13.1 (2014): 135.
5. Tuck, Alan B., et al. "Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas." *Archives of pathology & laboratory medicine* 121.6 (1997): 578.
6. Ellison, Julie A., et al. "Osteopontin and its integrin receptor αvβ3 are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke." *Stroke* 29.8 (1998): 1698-1707.
7. Trueblood, Nathan A., et al. "Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin." *Circulation research* 88.10 (2001): 1080-1087.
8. Del Ry, S., et al. "92 Osteopontin plasma levels are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression." *European Journal of Heart Failure* 3.S1 (2004): 23-24.
9. Gómez-Ambrosi, Javier, et al. "Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92.9 (2007): 3719-3727.
10. Takahashi, Fumiyuki, et al. "Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma." *Pathology international* 59.10 (2009): 752-756.
11. Graf, Kristof, et al. "Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy." *Circulation* 96.9 (1997): 3063-3071.
12. Rocha, Ricardo, et al. "Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 283.5 (2002): H1802-H1810.
13. Murry, Charles E., et al. "Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis." *The American journal of pathology*145.6 (1994): 1450.
14. Singh, Krishna, et al. "Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure." *Hypertension* 33.2 (1999): 663-670.
15. Krishnamurthy, Prasanna, et al. "Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction." *Molecular and cellular biochemistry* 322.1-2 (2009): 53-62.
16. Kramer, Frank, et al. "Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat." *Biomarkers* 13.3 (2008): 270-281.
17. Soejima, Hirofumi, et al. "Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure." *Circulation Journal* 71.12 (2007): 1879-1884.
18. Kyriakides, Themis R., et al. "The distribution of the matricellular protein thrombospondin 2 in tissues of embryonic and adult mice." *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 46.9 (1998): 1007-1015.
19. Tooney, Paul A., et al. "Restricted localization of thrombospondin-2 protein during mouse embryogenesis: a comparison to thrombospondin-1." *Matrix biology* 17.2 (1998): 131-143.
20. Moura, Rute, et al. "Thrombospondin-1 activates medial smooth muscle cells and triggers neointima formation upon mouse carotid artery ligation." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*27.10 (2007): 2163-2169.
21. Spinale, Francis G. "Matrix metalloproteinases." *Circulation research* 90.5 (2002): 520-530.
22. Lee, Taeseung, et al. "Thrombospondin-1 induces matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells." *Journal of vascular surgery* 38.1 (2003): 147-154.
23. Crawford, Susan E., et al. "Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-β1 in vivo." *Cell* 93.7 (1998): 1159-1170.
24. Greenwood, Jeffrey A., and Joanne E. Murphy‐Ullrich. "Signaling of de‐adhesion in cellular regulation and motility." *Microscopy research and technique* 43.5 (1998): 420-432.
25. Iruela-Arispe, M. Luisa, et al. "Inhibition of angiogenesis by thrombospondin-1 is mediated by 2 independent regions within the type 1 repeats." *Circulation* 100.13 (1999): 1423-1431.
26. Lawler, Jack. "Thrombospondin‐1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth." *Journal of cellular and molecular medicine* 6.1 (2002): 1-12.
27. Agah, Azin, et al. "The lack of thrombospondin-1 (TSP1) dictates the course of wound healing in double-TSP1/TSP2-null mice." *The American journal of pathology* 161.3 (2002): 831-839.
28. Cleutjens, J. P. M., et al. "Thrombospondin 2 deficiency in mice results in cardiac rupture early after myocardial infarction." *CIRCULATION*. Vol. 100. No. 18. 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 1999.
29. Yang, Zhantao, Dudley K. Strickland, and Paul Bornstein. "Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2." *Journal of Biological Chemistry* 276.11 (2001): 8403-8408.
30. Funder, John W. "The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease." *American journal of cardiovascular drugs* 7.3 (2007): 151-157.
31. Бондаренко, Ирина Зиятовна, и Ольга Викторовна Шпагина. "Патогенетические основы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Трудности диагностики и лечения." *Ожирение и метаболизм* 12.4 (2015).
32. Andronico, G., et al. "Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people." *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 25.2 (2001).
33. Briones, Ana M., et al. "Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways." *Hypertension* (2012): HYPERTENSIONAHA-111.
34. Jeon, Jun Ho, et al. "A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production." *The FASEB Journal* 22.5 (2008): 1502-1511.
35. Hirata A., Maeda N., Hiuge A. et. al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. Cardiovascular Research. 2009 року; 84: 164-172.
36. Even, Sarah Elisabeth Louise, et al. "Crosstalk between adipose tissue and blood vessels in cardiometabolic syndrome: implication of steroid hormone receptors (MR/GR)." *Hormone molecular biology and clinical investigation* 19.2 (2014): 89-101.
37. Matsuda, Morihiro, and Iichiro Shimomura. "Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk." *Hormone molecular biology and clinical investigation* 19.2 (2014): 75-88.
38. Ватутін Н.Т., Шевелек О.Н ., Дегтярьова А.Е. Альдостерон і ожиріння: де шукати ключ до терапії? / Архів' внутрішньої медицини 2016, № 4, с.21-29
39. Hayashi, Masaru, et al. "Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction." *Circulation* 107.20 (2003): 2559-2565.
40. Edelmann, Frank, et al. "Rationale and design of the ‘aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure’trial: a double‐blind, randomized, placebo‐controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo‐DHF)." *European journal of heart failure* 12.8 (2010): 874-882.
41. Арутюнян, Ирина Викторовна, et al. "Тройная нейрогуморальная блокада в терапии больных хронической сердечной недостаточностью, эффективность и безопасность." *Сибирский научный медицинский журнал* 31.5 (2011).
42. López-Sendón, José, et al. "Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology." *European Heart Journal* 25.16 (2004): 1454-1470.
43. Кіякбаев, Г. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту при інфаркті міокарда: підсумки дослідницького проекту SMILE // Лікар. - 2012. - №7. - С.12-17., 29-31
44. Марцевич, С. Ю., и С. Н. Толпыгина. "Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда: когда начинать терапию и какой препарат использовать?." *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 3.3 (2007).
45. Brunton, Laurence, Bjorn Knollman, and Randa Hilal-Dandan. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill Professional, 2017.
46. Lopez-Sendon, J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease . The Task Force on ACE inhibitors of the European Society of Cardiology / J.Lopez-Sendon [et al.] // Eur. Heart. J. - 2004. - Vol.25. - P.1454-1470.
47. Явелов И.С. Ингибиторы ангиотензинпервращающего фермента при инфаркте миокарда: место зофеноприла./ Трудный пациент. 2014 URL: <http://t-pacient.ru/articles/8145/>
48. Evangelista, S., and S. Manzini. "Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensinconverting enzyme inhibitor zofenopril." *Journal of international medical research* 33.1 (2005): 42-54.
49. Frascarelli, Sabina, et al. "Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion." *Journal of cardiovascular pharmacology* 43.2 (2004): 294-299.
50. Borghi, Claudio, et al. "Cardioprotective role of zofenopril in hypertensive patients with acute myocardial infarction: a pooled individual data analysis of the SMILE studies." *Blood Pressure*(2017): 1-9.
51. Ambrosioni, Ettore, Claudio Borghi, and Bruno Magnani. "The effect of the angiotensin-converting–enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction." *New England Journal of Medicine* 332.2 (1995): 80-85.
52. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study // Am. Heart. J. - 2003; 145 (1): 80-87.
53. Borghi, Claudio, and Ettore Ambrosioni. "Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post–myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study." *American heart journal* 153.3 (2007): 445-e7.
54. Целуйко В.И., Почепцова Є.Г., та Кузнєцов І.В. "Вплив зофеноприлу на показники центральної гемодинаміки та ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда" *Кардіоневрологія* 7-8 (2014):183-184
55. Iqbal, Javaid, et al. "Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure." *European journal of heart failure* 16.2 (2014): 143-150.
56. Pitt, Bertram, et al. "Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure." *Journal of the American College of Cardiology* 46.3 (2005): 425-431.
57. Pitt, Bertram, et al. "Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction≤ 30%." *European journal of heart failure* 8.3 (2006): 295-301.
58. Zannad, Faiez, et al. "Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms." *New England Journal of Medicine*364.1 (2011): 11-21.
59. Beygui, Farzin, et al. "Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the ALBATROSS randomized clinical trial." *Journal of the American College of Cardiology* 67.16 (2016): 1917-1927.
60. Montalescot, Gilles, et al. "Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study." *European heart journal* 35.34 (2014): 2295-2302.
61. Girerd, Nicolas, et al. "A tentative interpretation of the TOPCAT trial based on randomized evidence from the brain natriuretic peptide stratum analysis." *European journal of heart failure* 18.12 (2016): 1411-1414.
62. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-69.
63. Albert, Nancy M., et al. "Use of aldosterone antagonists in heart failure." *Jama* 302.15 (2009): 1658-1665.
64. Thygesen, Kristian, et al. "Third universal definition of myocardial infarction." *European heart journal* 33.20 (2012): 2551-2567.
65. Наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».
66. Flachskampf, Frank A. "Praxis der Echokardiographie." *Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik* (2002).
67. Самородская, И. В. "Индекс массы тела и парадокс ожирения." *РМЖ* 22.2 (2014): 170-175.
68. Григоренко Е.А., Данилова Л.И. Сердце и метаболический риск. Минск: Беларус. Наука, 2008.277с.
69. Богомолов, Алексей Валерьевич, и Юрий Александрович Кукушкин. "Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований." *Системный анализ в медицине (САМ 2013)*. 2013.
70. Григорьев, С. Г., Ю. В. Лобзин, и Н. В. Скрипченко. "Роль и место логистической регрессии и rос-анализа в решении медицинских диагностических задач." *Журнал инфектологии* (2016): 36.
71. Yang, Zhantao, Themis R. Kyriakides, and Paul Bornstein. "Matricellular proteins as modulators of cell–matrix interactions: adhesive defect in thrombospondin 2-null fibroblasts is a consequence of increased levels of matrix metalloproteinase-2." *Molecular biology of the cell* 11.10 (2000): 3353-3364.
72. Nakamura, Yoichi, et al. "Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis." *Thrombosis research* 111.3 (2003): 137-142.
73. Giachelli, Cecilia M., and Susan Steitz. "Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization." *Matrix Biology* 19.7 (2000): 615-622.
74. Nasu, Kaei, et al. "Expression of wild-type and mutated rabbit osteopontin in Escherichia coli, and their effects on adhesion and migration of P388D1 cells." *Biochemical Journal* 307.1 (1995): 257-265.
75. Coskun, Selçuk, et al. "Plasma osteopontin levels are elevated in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes." *Journal of the National Medical Association* 98.11 (2006): 1746.
76. Tamura, Akira, et al. "Osteopontin is released from the heart into the coronary circulation in patients with a previous anterior wall myocardial infarction." *Circulation journal* 67.9 (2003): 742-744.
77. Takemoto, Minoru, et al. "Enhanced expression of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelerated atherogenesis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20.3 (2000): 624-628.
78. Minoretti, Piercarlo, et al. "Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina." *European heart journal* 27.7 (2006): 802-807.
79. Shitaye, Hailu S., et al. "Thrombospondin-2 is an endogenous adipocyte inhibitor." *Matrix biology* 29.6 (2010): 549-556.
80. Gómez-Ambrosi, Javier, et al. "Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92.9 (2007): 3719-3727.
81. Kurata, Mie, et al. "Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension." *Clinical Science* 111.5 (2006): 319-324.
82. Matsui, Yutaka, et al. "Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy." *Hypertension* 43.6 (2004): 1195-1201.
83. Schellings, Mark WM, Yigal M. Pinto, and Stephane Heymans. "Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling." *Cardiovascular research* 64.1 (2004): 24-31.
84. Gürsoy, G., et al. "Osteopontin a new probable marker for atherosclerosis in obese women?." *Clinical Reviews and Opinions* 2.3 (2010): 35-40.
85. Grant, Ryan W., and Vishwa Deep Dixit. "Adipose tissue as an immunological organ." *Obesity* 23.3 (2015): 512-518.
86. Booth, Andrea, et al. "Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation." *Hormone molecular biology and clinical investigation* 26.1 (2016): 25-42.
87. Pergola, Giovanni D., et al. "Obesity and heart failure." *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 13.1 (2013): 51-57.
88. Kenchaiah, Satish, et al. "Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure." *Circulation* 116.6 (2007): 627-636.Schocken, Douglas D., et al. "Prevention of heart failure." *Circulation* 117.19 (2008): 2544-2565.
89. Schocken, Douglas D., et al. "Prevention of heart failure." *Circulation* 117.19 (2008): 2544-2565.
90. Mizuno, Yuji, et al. "Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans." *Circulation* 103.1 (2001): 72-77.
91. Pitt, Bertram, et al. "The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction." *Cardiovascular drugs and therapy* 15.1 (2001): 79-87.
92. Zannad, Faiez, et al. "Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms." *New England Journal of Medicine* 364.1 (2011): 11-21.
93. Pfeffer, Marc A., et al. "Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial." *Circulation* (2014): CIRCULATIONAHA-114.
94. Olivier, Arnaud, et al. "Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity." *European journal of heart failure* (2017).
95. Marzolla, Vincenzo, et al. "The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism." *Molecular and cellular endocrinology* 350.2 (2012): 281-288.
96. Whaley-Connell, Adam, and James R. Sowers. "Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome." *Current hypertension reports* 14.4 (2012): 360-365.
97. Feliciano Pereira, Patricia, Silvia Eloiza Priore, and Josefina Bressan. "Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone?." *Nutricion hospitalaria* 30.6 (2014).
98. Olivier, Arnaud, et al. "Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity." *European journal of heart failure* (2017).
99. Antman, Elliott M., et al. "The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making." *Jama* 284.7 (2000): 835-842.
100. Halkin, Amir, et al. "Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score." *Journal of the American College of Cardiology* 45.9 (2005): 1397-1405.
101. Pieper, Karen S., et al. "Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events." *American heart journal* 157.6 (2009): 1097-1105.
102. Lipton, J. A., et al. "Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit." *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2.4 (2013): 306-313.
103. Guasti, Luigina, et al. "Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation." *Thromb Haemost* 106.4 (2011): 591-599.
104. Moura, Rute, et al. "Thrombospondin-1 activates medial smooth muscle cells and triggers neointima formation upon mouse carotid artery ligation." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27.10 (2007): 2163-2169.