

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

П. Г. КРАВЧУН
М. Ю. КОТЕЛЮХ

**РОЛЬ СИСТЕМИ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Монографія

Харків 2018

УДК [616.127 – 005.8 – 036.11+616.379 – 008.64] – 085 – 078 : 57.083.3
К78

*Затверджено вченою радою
Харківського національного медичного університету
(протокол № 12 від 21.12.2017 р.)*

Рецензенти:

- Корж О. М. доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти;
- Ніколенко Є. Я. доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Кравчун П. Г., Котелюх М. Ю.

К78 Роль системи екстрацелюлярного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу: монографія – Харків, ФОП Мезіна В.В., 2018. – 104 с.
ISBN 978-617-7577-52-1

У монографії подано концептуальні підходи, зміст і складові системи екстрацелюлярного матриксу щодо розвитку інфаркту міокарда в хворих з поєднаним цукровим діабетом 2-го типу. Підвищення ефективності діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда зі супутньою коморбідною патологією на основі з'ясування активації матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-4, тенасцину С зумовлюють особливу актуальність досліджуваної проблеми. Монографія розрахована на лікарів внутрішньої медицини, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти курсів з внутрішньої медицини, сімейної медицини.

**УДК [616.127 – 005.8 – 036.11+616.379 – 008.64] –
085 – 078 : 57.083.3**

ISBN 978-617-7577-52-1

© П. Г. Кравчун, М. Ю. Котелюх, 2018

Зміст

Список умовних скорочень.....	6
Вступ.....	8
Розділ 1. Сучасний погляд на оптимізацію діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури).....	10
1.1. Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів, параметрів коронарографії та кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу.....	10
1.2. Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу	19
1.3. Оптимізація стандартизованої терапії гострого інфаркту міокарду з урахуванням супутнього цукрового діабету 2-го типу.....	29
Розділ 2. Показники вуглеводного, ліпідного обмінів, коронарографії, компонентів екстрацелюлярного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу	38
Розділ 3. Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, параметрів кардіогемодинаміки, коронарографії та компонентами екстрацелюлярного матриксу у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності та відсутності цукрового діабету 2-го типу.....	47
Розділ 4. Динаміка показників системи міжклітинного матриксу, структурно-функціональних параметрів міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу залежно від обраної тактики лікування	53
Розділ 5. Стратифікація ризику несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда на підставі вивчення прогностичних властивостей компонентів позаклітинного матриксу	61

5.1. Модель прогнозу прогресування систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу.....	61
5.2. Модель прогнозу летальності у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу...	67
Висновки.....	76
Література.....	78

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АТс	– систолічний артеріальний тиск
АТд	– діастолічний артеріальний тиск
ВТ СЛШ	– відносна товщина задньої стінки ЛШ
ГІМ	– гострий інфаркт міокарду
ГМЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночку
ГЛШН	– гостра лівошлуночкова недостатність
ЕХОКГ	– ехокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ІММЛШ	– індекс маси міокарду лівого шлуночку
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КГ	– концентрична гіпертрофія
КДО	– кінцево - діастолічний об'єм
КДР	– кінцево – діастолічний розмір
КСО	– кінцево - систолічний об'єм
КСР	– кінцево - систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММП	– матриксна металопротеїназа
ММП-1	– матриксна металопротеїназа-1
ММП-2	– матриксна металопротеїназа-2
ММП-3	– матриксна металопротеїназа-3
ММП-7	– матриксна металопротеїназа-7
ММП-8	– матриксна металопротеїназа-8
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9

ММП-12	– матриксна металопротеїназа-12
ММП-13	– матриксна металопротеїназа-13
ММП-14	– матриксна металопротеїназа-14
ММП-16	– матриксна металопротеїназа-16
ММЛШ	– маса міокарду лівого шлуночку
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ТЗС	– товщина задньої стінки
ТІМП	– тканинний інгібітор металопротеїнази
ТІМП-1	– тканинний інгібітор металопротеїнази-2
ТІМП-2	– тканинний інгібітор металопротеїнази-2
ТІМП-3	– тканинний інгібітор металопротеїнази-3
ТІМП-4	– тканинний інгібітор металопротеїнази-4
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
Тн С	– тенасцин С
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин - α
ХС ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ХС ЛПНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ХС ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД 2 типу	– цукровий діабет 2-го типу
ЧДД	– частота дихальних рухів
ЧСС	– частота серцевих скорочень
α -SMA	– α -smooth muscle actin (α -актин гладких м'язів)

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед захворювань системи кровообігу та є однією з головних причин інвалідності та смертності населення в країнах західної Європи та Україні [14]. Згідно з даними ВООЗ, смертність від ІХС кожного року становить 9,4 млн, або 16,5% усіх випадків смертності [84]. Захворюваність на ІХС в Україні становить 1859,99 на 100 тис. населення порівняно з Європейським регіоном (807,76 на 100 тис. населення) [22; 84].

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

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

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

Відомо, що ММП - 13 (колагеназа 3) бере участь у деградації колагенів I, III, IV, IX, X, XIV та фібронектина. ММП-13 секретується у формі проферменту із 452 амінокислотними залишками. N-кінцевий про домен (84 aa) містить характерний для всіх ММП мотив «цистеїновий вимикач», оскільки має SH-групу, котра зв'язує з атомом Zn^{2+} у активному центрі, підтримує ММП-13 у неактивному стані. Видалення продомену може бути другими ММП, такими як ММП-2, ММП-14 та плазмином. У результаті активний фермент містить каталітичний домен із цинк-пов'язуючим мотивом, консервативним для метцинків. Короткий шарнірний пептид з'єднує каталітичний домен із C-кінцевим гемопексин-подібним доменом. C-кінцевий домен може бути видалений із ММП-13 через інкубацію з плазмином, ММП-2, ММП-14 та p-амінофенілртуті ацетатом. Відомо, мРНК тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) експресується на високому рівні в серці та відіграє важливу роль у ремоделюванні міокарда [103].

Нині доведено, що матриксні металопротеїнази впливають на розвиток ГІМ та його ускладнення, але їх прогностичне значення розвитку ГІМ остаточно не вивчені [128]. Зацікавленість викликає тенасцин С, що інгібує адгезію моноцитів до фібронектину. Вважається, що антиадгезивні функції здійснюють різні домени білка. У експериментальних дослідженнях доведено, що тенасцин С локалізується в місцях коронарного рестеноза чи шунтування коронарних артерій, інфаркту міокарда, кардіоміопатії і коронарної кальцифікації клапанів [128; 144]. Тенасцин С регулює секрецію матриксних металопротеїназ – ММП-9, ММП-14 та ін.

Однак залишається дискусійним питання діагностичних та прогностичних властивостей циркулюючого тенасцину С у хворих із серцево-судинними захворюваннями, що потребує подальшого наукового дослідження.

РОЗДІЛ 1.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОПТИМІЗАЦІЮ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

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

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

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

Ризик смерті в результаті ГІМ у хворих із цукровим діабетом вищий, ніж в осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними реєстру GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events), у хворих з раніше встановленим діагнозом цукровий діабет, госпітальна смертність від ГІМ з елевацією ST сегмента, інфаркту міокарда без елевації ST сегмента і

нестабільної стенокардії складала відповідно 11,7; 6,3 і 3,9%. Ці показники суттєво вищі за відповідні дані у хворих без ЦД – 6,4; 5,1 і 2,9% [182].

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

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

Одним із факторів розвитку ГІМ у хворих на ЦД 2-го типу є виникнення раннього атеросклеротичного ураження, дестабілізація якого спричиняє оклюзію коронарних артерій. Порушення метаболізму (хронічна гіперглікемія, дисліпідемія та інсулінорезистентність) у хворих на ЦД 2-го типу призводить до ураження артеріальної стінки. Ендотеліальні клітини ендотелію судин синтезують оксид азоту (NO), що виконує функцію вазодилататора. Він пригнічує синтез тромбоцитів, обмежує запалення завдяки зниженню адгезії та міграції лейкоцитів до ендотелію, зменшує проліферацію гладком'язових клітин. У хворих на ЦД 2-го типу пригнічується ендотелій-залежна (NO-опосередкована) вазодилатація. Відомо кілька механізмів, що знижують вироблення оксиду азоту ендотелієм судин. По-перше, гіперглікемія блокує активацію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і підвищує продукцію активних форм кисню (особливо супероксид-аніону O₂⁻) в гладком'язових клітинах стінок судин і клітинах ендотелію, що знижує утворення оксиду азоту [21]. Супероксид-аніон безпосередньо

інактивує оксид азоту, з'єднуючись з ним і утворюючи токсичний іон пероксинітриту (ONOO-), що розриває eNOS, окислюючи його кофактор тетрагідробіоптерином. По-друге, інсулінорезистентність спричиняє надмірне вивільнення вільних жирних кислот з жирової тканини, що активують сигнальний фермент протеїнкіназу-C, пригнічують активність фосфатидилинозитол-3-кінази, а також стимулюють вироблення реактивних форм кисню, що в сукупності порушують продукцію оксиду азоту або знижують активність уже діючих молекул оксид азоту [21].

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

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

Нині надзвичайно важливим є вивчення ефектів окислювального стресу на стан міжклітинного матриксу, маркерами якого є матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, тенасцин С. Відомо, що на ранніх етапах формування атеросклеротичної бляшки відбувається зв'язування окислених ліпопротеїнів з позаклітинним матриксом. Під впливом модифікованих ліпопротеїдів виробляються хемокіни і цитокіни, що

стимулюють міграцію лейкоцитів в інтиму, секрецію макрофагами та гладком'язовими клітинами матриксних металопротеїназ, що викликає місцеве запалення. Підвищений уміст металопротеїназ спричиняє руйнування колагену інтими і внутрішньої базальної мембрани. Таким чином, атеросклеротична бляшка є нестабільною та може призвести до оклюзії коронарної артерії [69].

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

Рівень гіперглікемії супроводжується формуванням відносної інсулінорезистентності, яка асоційована з активацією ліполізу і підвищеною продукцією вільних жирних кислот [121]. Зниження біологічної дії інсуліну призводить до порушення споживання глюкози міокардом і нестачі субстратів для гліколізу, що в умовах ішемії пошкоджує кардіоміоцити і знижує компенсаторну здатність «здорового» міокарда при ГІМ. Крім того, відносний дефіцит інсуліну зменшує утилізацію глюкози в міокарді і зрушує метаболізм до переважної утилізації жирних кислот, яка потребує великих витрат кисню для синтезу тієї самої кількості аденозинтрифосфату порівняно з гліколізом, тобто є кисневозатратною. Цей змінений тип утилізації екзогенного енергетичного субстрату може потребувати збільшення міокарда в кисні [121; 181]. В умовах подібного метаболізму зниження коронарного

кровотоку може виявитися критичним, призвести до загибелі кардіоміоцитів, розвитку фатальних злоякісних порушень ритму і летального результату [4; 24; 31].

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

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

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

Крюков Н.Н. та ін. вважають, що найнижчий рівень смертності від ІХС спостерігається при концентрації загального ЗХС менше 5,2 ммоль/л. У разі підвищення його концентрації до 5,3-6,5 ммоль/л збільшуються випадки смертності серед хворих на ІХС, а особливо при досягненні рівня ЗХС понад

7,8 ммоль/л. У Європі високий рівень ЗХС трапляється у 25% дорослого населення [62].

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

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

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

За даними ангіографічного та патологоанатомічного досліджень виявлені дві тенденції, що відображають характер атеросклеротичного ураження коронарного судинного русла – трапляється дещо вища частота гемодинамічно значущих стенозів магістральних артерій в аутопсійних спостереженнях інфаркту міокарда (78% випадків); вища поширеність

уражень коронарного русла (без урахування стенозу) в спостереженнях за хронічною ІХС і генералізованим атеросклерозом [26].

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

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

Згідно з реєстром РЕКОРД, хворі на ЦД в анамнезі частіше мають ГІМ з елевацією ST сегмента, ознаками серцевої недостатності, набряком легень, кардіогенним шоком. Важливо зазначити, що наявність гіперглікемії у хворих на ГІМ має свої несприятливі наслідки. Доведено негативну роль гіперглікемії у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД. На основі дослідження виявлено, що збільшення глюкози в крові більше 6,0 ммоль/л асоціювалося з більшою частотою смертності у хворих на ГІМ. Визначено гіперглікемію в 69,4% хворих на ЦД і 16,4% хворих без ЦД під

час перебування в стаціонарі, а також отриманий позитивний кореляційний зв'язок між гіперглікемією та ЦД в анамнезі ($r=0,43$; $p<0,001$) [98].

Рудакова Л. Є., Беляєва Ю. Б. та ін. [81] вивчили особливості фатального ГІМ у хворих на ЦД. Частота ЦД 2-го типу серед осіб з фатальним ГІМ склала 21,3%, а серед осіб з нефатальним ГІМ – 12%. Летальність у загальній групі хворих на ГІМ становила 11,7%: хворі, які не мали ЦД – 10,6%; хворі на ГІМ, котрі страждали ЦД2-го типу – 19,0%. Отримані вченими дані свідчать про те, що летальність від ГІМ при наявності у хворих на ЦД значно збільшувалася (в 1,8 рази).

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

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

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

На думку вчених [85; 86], особливостями ремоделювання серця у хворих на ГІМ та супутній ЦД 2-го типу є дилатація ЛШ, лівого передсердя та правого шлуночка, збільшення індексу сферичності, систолічна дисфункція ЛШ та лівого передсердя, міокардіальний стрес та жорсткість

міокарда. Ремоделювання серця у хворих на ЦД 2-го типу і перенесений інфаркт міокарда пов'язані з показниками вуглеводного обміну та параметрами кардіогемодинаміки. Під час дослідження виявлені: прямі кореляційні зв'язки між кінцево-діастолічним індексом ЛШ і рівнем глюкози, індексом жорсткості міокарда та рівнем інсуліну, а також зворотний кореляційний зв'язок між фракцією викиду (ФВ) і глікозильованим гемоглобіном.

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

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

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

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

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

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

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

Рівень тенасцину С виражений при запаленні і грануляції в експериментальній моделі ГІМ. Інформативність цього показника підвищується внаслідок локалізації між нормальною тканиною та зоною некрозу. На думку вчених [143; 146], тенасцин С може послабити сильну адгезію кардіоміоцитів, реорганізувати їх форму і розміщення. Пружні властивості тенасцину С молекули свідчать про те, що він може діяти як

молекулярний амортизатор для захисту клітин від руйнівних механічних напружень. Крім того, автори зазначили значну роль тенасцину С у регенерації кардіоміоцитів [143]. Фібробластичні клітини, що виділені з різних зон, стали протофібробластими, які рухаються від непошкодженої зони в зону некрозу і диференціюються в альфа-актин гладких м'язів (α -smooth muscle actin, α -SMA) – позитивні міофібробласти. Міофібробласти сприяють загоєнню рани завдяки синтезу колагену. Під час загоєння тканини міокарда основним джерелом тенасцину С є інтерстиціальні фібробласти, що перебувають у безпосередній близькості від пошкоджених кардіоміоцитів, але самі кардіоміоцити не синтезують тенасцин С. Спочатку α -SMA-негативні інтерстиціальні клітини здійснюють експресію тенасцину С, а потім α -SMA-позитивні міофібробласти виникають у ділянці експресії тенасцину С. У експерименті тенасцин С спрощує міграцію і експресію α -SMA серцевих фібробластів. Крім того, виникнення міофібробластів у пошкоджених частинах затримується в ділянках експресії тенасцину С. Таким чином, передбачається, що тенасцин С, синтезований інтерстиціальними клітинами на ранній фазі, викликає диференціацію міофібробластів і міграцію в пошкоджені ділянки міокарда [143, с. 2515]. Експериментально доведено, що тенасцин С послаблює негативний вплив ремоделювання ЛШ і може поліпшити серцеву функцію після інфаркту міокарда [134; 141; 144; 169; 187].

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

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

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

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

На основі дослідження вмісту тенасцину С у хворих із серцевою недостатністю визначено кореляцію між рівнями сироватки тенасцину С і фракцією викиду ЛШ [203; 204]. Протягом 12 місяців спостереження за хворими виявили повторну госпіталізацію у зв'язку з погіршенням серцевої недостатності і смертності. Рівень тенасцину С був вищим у хворих із серцевою недостатністю, ніж у здорових людей, а також уміст тенасцину С

у хворих NYHA класу IV був вищим порівняно з пацієнтами з NYHA клас II. Рівень тенасцину C негативно корелював з ФВ ЛШ.

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

Учені [195] дослідили, що тенасцин C пов'язаний з процесом ремоделювання серця після розвитку ГІМ. Уміст тенасцину C поступово зменшується на 14 добу й асоціюється зі зниженням розміру ЛШ у кінці діастолі та систолі.

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

Аналіз літературних джерел засвідчив [77; 123; 124; 129; 138; 142], що показники позаклітинного матриксу передають позаклітинні механічні сигнали кардіоміоцитам. Кардіальні фібробласти є основним джерелом регуляторних білків – матриксних металопротеїназ, що можуть знизити білки позаклітинного матриксу та їх інгібітори – тканинні інгібітори металопротеїназ. Баланс між функціями ММП і ТІМП має вирішальне значення в підтримці гомеостазу позаклітинного матриксу. ММП – це цинк-залежні ферменти, які синтезуються як неактивні (про-ММП) і можуть бути активовані видаленням амінокислоти-кінцевого домену пропептиду й експозиції каталітичного домену. Нині ремоделюванню міокарда сприяють: матриксна металопротеїназа-1 (ММП-1), матриксна металопротеїназа-2 (ММП-2), матриксна металопротеїназа-3 (ММП-3), ММП-8, ММП-9, матриксна металопротеїназа-12 (ММП-12), ММП-13. Наприклад, ММП-13,

яка належить до колагену типів I, II і III, може зменшувати білки позаклітинного матриксу: фібронектин, ламінін та фібрилярний колаген типу I. Тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2), тканинний інгібітор металопротеїнази-3 (ТІМП-3) і ТІМП-4) синтезуються, а тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (ТІМП-1) експресується на низьких рівнях у здоровому серці, але його рівень збільшується під час хвороби серця.

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

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

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

Слід зазначити, що після досягнення піку протягом перших 7 днів після інфаркту міокарда активність ММП-9 і ММП-2 знижується, але залишається значно підвищеною між 7 та 14 днями порівняно з початковим рівнем. Поширення та інфільтрація міофіброblastів можуть призвести до підвищення рівня ММП-2 на 14 день у хворих, які перенесли інфаркт

міокарда. Активність ММП-3 і ММП-13 залишається підвищеною в цьому проміжку часу після інфаркту міокарда, але механізми цих протеїназ донині не вивчено. Рівень ММП-8 підвищується на 14 день після ІМ та залишається підвищеним на 5, 8 і 16 тижнях після інфаркту міокарда. ММП і ТІМП відіграють важливу роль у процесі ремоделювання лівого шлуночка, а під час перевірки через 8 тижнів після інфаркту міокарда знижуються [200].

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

Lewandowski Krzysztof S., Vanach Ewa et al. [157] виявили, що ММП-9 корелює з HbA1c у хворих із ЦД 2-го типу. Вміст ММП-2 і ММП-9, навпаки, має тенденцію до зниження у хворих на ЦД 2-го типу. У дослідженні відзначено, що рівень ММП-9 зменшується більше, ніж вміст ММП-2.

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

Chan D. et al. [113] зазначають, що підвищення рівнів ММП-9 і ММП-2 виявлено у хворих з уперше перенесеним інфарктом міокарда, а у хворих з повторним інфарктом міокарда означені показники не вивчалися. Важливо

зазначити, що рівні ММП-9, ММП-2 призводять до розвитку дилатації ЛШ і серцевої недостатності, а рівень ММП-2 асоціюється з незадовільним прогнозом інфаркту міокарда.

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

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

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

Атеросклероз [108] має тенденцію до прогресування в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Автори визначили показники ММП-9, ТІМП-1, ТІМП-2,

ТІМП-3, ТІМП-4 у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням сонної артерії за наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Підвищена експресія ММП спостерігається порівняно з недостатньо вираженими показниками ТІМП, особливо рівня ТІМП-3 у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

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

Наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГІМ асоціюється з вищими концентраціями ММП-1 і ММП-9. Існує кореляційний зв'язок між ступенем компенсації ЦД, оцінки глікемії в разі перебування в стаціонарі, рівнем глікозильованого гемоглобіну, з одного боку, і концентрацією ММП-1 і ММП-3 у сироватці крові, з іншого. Пацієнти з інфарктом міокарда і багатосудинним гемодинамічнозначним ураженням коронарних артерій (стенози >50%) під час гострого періоду захворювання мають підвищені концентрації ММП-9 у сироватці крові. У хворих з ураженням трьох коронарних судин уміст ММП-9 на першу добу інфаркту міокарда – у 3 рази вищий, а при ураженні двох коронарних судин - у 2 рази вищий порівняно з пацієнтами з односудинним ураженням [76; 155].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Нині основною терапією хворих із ЦД є препарати глікемічного контролю, а також ті, які знижують резистентність до інсуліну. У майбутньому, ймовірно, будуть затребувані лікарські засоби, що впливають на процеси вуглеводного обміну, зшивання колагену, ліпотоксичність. Відомо, що бета-адреноблокатори і тiazолідиндіони зміщують метаболізм у міокарді від вільних жирних кислот до глюкози. Більше того, в дослідженнях під час використання тiazолідиндіона спостерігалось зниження концентрації в міокарді вільних жирних кислот і їх токсичних метаболітів, а також поліпшення шлуночкової функції. Первісна терапія повинна передбачати застосування інгібіторів АПФ, які зменшують гіпертрофію ЛШ і фіброз міокарда, запобігають ремоделюванню міокарда, поліпшують ендотеліальну функцію і знижують інсулінорезистентність. У зв'язку з новими діагностичними критеріями, за якими наявність ЦД розцінюється як перший ступінь серцевої недостатності, призначення бета-блокаторів навіть на такій ранній стадії доцільне для запобігання ремоделюванню міокарда. Використання таких бета-адреноблокаторів третього покоління, як карведілол, має незаперечну перевагу під час терапії хворих на ЦД, оскільки завдяки блокаді α_1 -рецепторів, крім вираженої судинозвужувальної дії, вони підвищують чутливість тканин до інсуліну. Логічно використовувати спіронолактон або еплеренон у зв'язку з їх антифібротичним ефектом, але їх користь під час терапії ЦД не доведена [20; 21]

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

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

На основі аналізу дослідження «The Euro heart survey on diabetes and the heart» доведено залежність прогнозу ГІМ у хворих на ЦД від корегування показників вуглеводного обміну. Передусім, за допомогою швидкої ліквідації інсулінової недостатності під час гострого періоду інфаркту міокарда з пероральної цукрознижуючої терапії на інсулінотерапію, незалежно від наявності реальних можливостей досягти компенсації вуглеводного обміну без застосування інтенсивного введення інсуліну [104].

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

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

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

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

Барбараш Л.С., Азаров О.О. та ін. [3] вважають, що наявність ЦД 2-го типу у пацієнтів з ГІМ асоціюється зі складним багатосудинним ураженням коронарних артерій, а саме: вираженим ураженням дистального мікросудинного русла і/або низької перфузії міокарда після втручання і несприятливим прогнозом. За даними Myocardial blush (MB) (градації міокардіального «фарбування»), нижча перфузія міокарда після втручання і / або більш виражене ураження дистального мікросудинного русла - II - grade MB у 2 рази частіше виявлялися у хворих з діабетом (40,6%), незважаючи на те, що відновлення просвіту симптомозалежної артерії і гемодинамічно значущого стенозу магістральної артерії досягалося

в 100% випадків. Неповна первинна реваскуляризація коронарних артерій під час гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2-го типу – основна причина високого відсотка несприятливих коронарних і клінічних результатів, що реєструються в групі хворих із ЦД 2-го типу та після перенесеного ГІМ.

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

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

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

Відомо, що рівні ММП-2, ММП-9 залишаються підвищеними після ангіопластики рестенозу, позитивна регуляція матриксної

металопротеїнази-14 (ММП-14) і матриксної металопротеїнази-16 (ММП-16) спричиняють активацію ММП-2 і ММП-9. Уміст ТІМП-1 залишається незмінним або підвищеним в атеросклеротичних бляшках, а ММП-1, ММП-3 підвищуються при атеросклерозі. ММП може модулювати апоптоз через розщеплення ФНП- α , Fas-ліганд та їх рецепторів. Наприклад, ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-8, ММП-13 розщеплюють про-ФНП- α . Показник ТІМП-4 стимулює апоптоз, але механізм понині залишається невідомим [173; 174; 205; 206; 207].

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

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

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

Дослідження Ozluk Ozlem Arican, Topal Dursun et al. [178] довели, що рівні тенасцину С були значно вищими в групі хворих на ГІМ з первинним перкутанним втручанням. Виявлено, що рівні фракції викиду були значно нижчими в пацієнтів з дещо вищим рівнем тенасцину С. Таким чином, у пацієнтів з високими рівнями тенасцину С реперфузія міокарда була

недостатньою, навіть зважаючи на те, що було виконане успішне перкутанне втручання. У зв'язку із цим збільшення тенасцину С допоможе передбачити не тільки ремоделювання ЛШ, але й ефективність первинного перкутанного втручання.

Учені Такі Junichi, Inaki Anri et al. [195] послідовно оцінили вміст тенасцину С у динаміці. Визначено, що на 20 і 30 хвилини після ішемії міокарда і реперфузії вміст тенасцину С збільшується, а знижується на 14 добу. Вчені припускають, що вміст тенасцину С може бути неінвазивним способом обстеження щодо пошкодження міокарда і процесу його відновлення після ішемії і реперфузії.

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

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

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

протягом 24 годин. Затримка збільшення ММП-9 була до другого дня під час або після проведення перкутанного втручання.

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

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

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

Негативний вплив ЦД на короткострокове і довгострокове виживання пацієнтів з ГІМ підтверджений результатами дослідження [136]. У хворих на

ГІМ та ЦД 2-го типу, яким імплантований стент, 30-денна смертність була вища на 11,5% порівняно з 4% пацієнтів без ЦД 2-го типу. Крім того річна смертність була майже в чотири рази вищою в пацієнтів на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД.

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

Таким чином, виявлено, що стратегія лікування хворих на ГІМ та ЦД2-го типу відрізняється від хворих з відсутністю ЦД 2-го типу. Ця сфера медичних досліджень є перспективною та актуальною і потребує подальшого вивчення, що може бути основою нових діагностичних і терапевтичних тактик під час лікування хворих з наявністю ЦД 2-го типу.

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

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

Вміст ММП-13 визначався імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human MMP-13» (RayBiotech, Norcross, USA); тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) – «Human TIMP-4» (R&D Systems, Minneapolis, USA), тенасцин С (Тн С) – «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan), - згідно із зазначеною інструкцією для проведення аналізу.

Згідно з результатами дослідження (табл. 2.1), відбувається збільшення рівня глюкози на 117% та глікозильованого гемоглобіну на 21 % у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2-го типу на 1-2 добу ($p < 0,05$). У хворих групи зіставлення, яка представлена пацієнтами з ГІМ без ЦД 2-го типу, рівні вищезазначених показників не відповідали таким у контрольній групі ($p > 0,05$).

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

Показники	ГІМ з ЦД 2 типу (n = 70 осіб)	ГІМ без ЦД 2 типу (n=40 осіб)	Контрольна група (n = 20 осіб)
	M±m		
Глюкоза, ммоль/л	9,80±0,71*#	5,41±1,04	4,50±0,18
HbA1c, %	6,97±0,11*#	4,83±0,12	4,9±0,11
ММП-13 на 1-2 добу, пг/мл	65,6±2,5*#	47,9±3,8*	32,2±2,6
ТІМП-4 на 1-2 добу, пг/мл	1518±136*	1540±113*	1269±75
Тн С на 1-2 добу, нг/мл	18,64±1,28	20,12±1,48*	14,93±0,97

Примітка. n – кількість обстежених осіб, M±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, HbA1c – глікозильований гемоглобін, ММП-13 – металопротеїназа-13, ТІМП-4 – тканинний інгібітор металопротеїнази - 4, Тн С – тенасцин С, * – p < 0,05 при порівнянні хворих з контрольною групою, # - p < 0,05 при порівнянні хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу.

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

Порівняння показників вуглеводного обміну у хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2-го типу засвідчило, що при ЦД 2-го типу рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну достовірно підвищувався на 81% і 23% відповідно ($p < 0,05$). Визначено зміни міжклітинного матриксу у хворих на ГІМ з та без ЦД 2-го типу (рис. 2.1). Виявлено вірогідне збільшення концентрації ММП-13 у хворих з ГІМ та супутнього ЦД 2-го типу на 36% порівняно з пацієнтами без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). За показниками ТІМП-4, тенасцину С вірогідних відмінностей не виявлено при зіставленні хворих з ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу ($p > 0,05$) [42; 51; 52]. Тобто наявність ЦД 2-го типу асоціюється із гіперактивністю ММП-13, що переважає за ступенем виразності компоненти екстрацелюлярного матриксу з антагоністичними до деградації властивостями, а саме: ТІМП-4 та тенасцин С. Згідно з літературними джерелами, у хворих на ГІМ уміст ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С на 1-7 добу є підвищеним, а потім рівень ММП-13 поступово знижується, а рівень тенасцину С залишається підвищеним [6; 8].

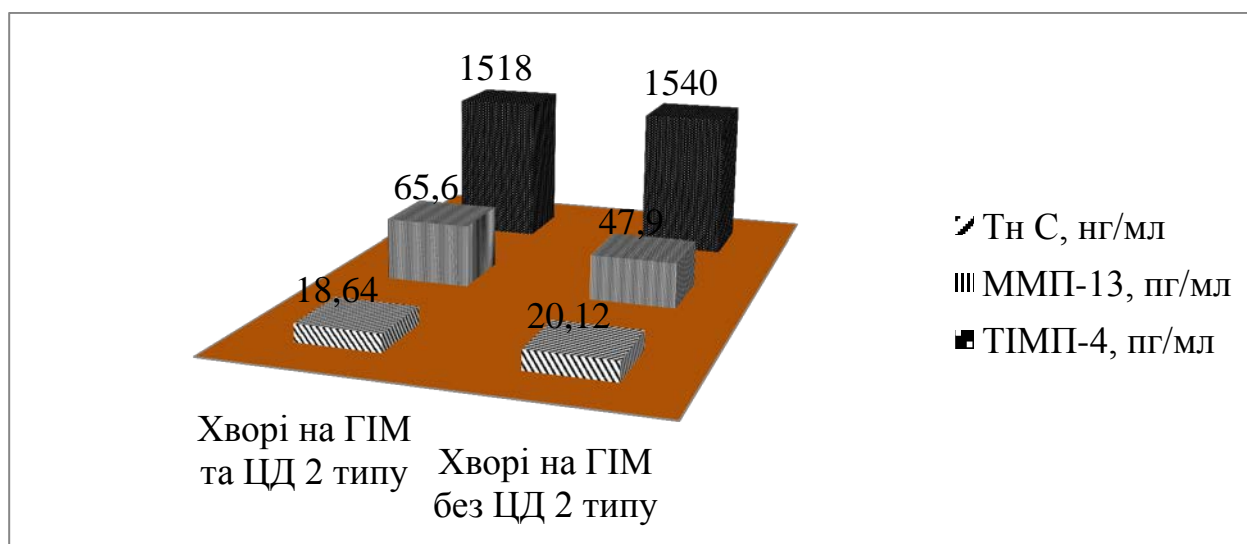


Рис. 2.1. Показники ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С у хворих на ГІМ з наявністю та відсутністю ЦД 2-го типу

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

Дослідження ліпідного спектра [41; 57] у хворих з ГІМ за наявності ЦД 2-го типу довело наявність відмінностей під час зіставлення з контрольною групою (табл. 2.2). Виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 30% порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 52% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Уміст ХС ЛПНЩ в основній групі збільшився на 57%, рівень ХС ЛПДНЩ – на 50%, КА – на 91%, на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 15% у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 2.2

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

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

Примітка. n – кількість обстежених осіб, M±m – середнє арифметичне значення ± стандартне відхилення, * – $p < 0,05$ при порівнянні хворих з контрольною групою.

Порівняння показників ліпідного обміну у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило, що рівень ЗХС достовірно підвищувався на 30%

порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Виявлено вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів у хворих на ГІМ на 41% за відсутності ЦД 2-го типу на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$). Уміст ХС ЛПНЩ у групі зіставлення збільшився на 51%, рівень ХС ЛПДНЩ на 45%, КА – на 81% при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 12%, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$).

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

На основі аналізу дослідження [95] з'ясовано, що в основній та порівняльній групах спостерігалось ураження передньої низхідної артерії лівої коронарної артерії (табл. 2.3). Тяжкість ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу оцінювали на основі шкали Syntax Score, яка розроблена у зв'язку з дослідженням SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Для обчислення шкали використано онлайн калькулятор SYNTAX Score. Ступінь ураження коронарних артерій оцінювали таким чином: помірний (< 16 балів), важкий (≥ 16 балів) та дуже важкий (≥ 28 балів) [15].

Згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке ураження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу виявлено тенденцію до вищого сумарного ступеня враження коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але ця різниця не сягнула статистичної значимості ($p > 0,05$). Загальна кількість уражених артерій у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю ЦД 2-го типу суттєво не відрізнялася ($p > 0,05$). Слід зазначити, що у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу

переважали атеросклеротичне ураження та стеноз коронарних артерій порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). Зауважимо, що субоклюзія та оклюзія коронарних артерій спостерігалися частіше у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу, але різниця не мала достовірної значимості ($p > 0,05$). При ЦД 2-го типу відсоток хворих із субоклюзією та оклюзією коронарних артерій перевищував такий у хворих без ЦД 2-го типу за умов відповідної кількості уражених артерій.

Таблиця 2.3

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

Показник	Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу (n=12) M±m, %	Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=16) M±m, %
Кількість уражених артерій, %		
1	1 (8,33)	1 (6,25)
2	1 (8,33)	1 (6,25)
більше 3	10 (83,34)	14 (87,50)
Загальна кількість уражених артерій	49	96
Атеросклеротичне враження артерій	1 (2,04)	40 (41,67)*
Стеноз артерій	23 (46,94)	36 (37,50)*
Субоклюзія артерій	15 (30,61)	12 (12,50)
Оклюзія артерій	10 (20,41)	8 (8,33)
Сумарне враження коронарних артерій по шкалі Syntax, %	22,04±2,91	21,09±1,79
Ураження артерій, %		
- ПНА ЛКА	83,34	68,75
- ПКА	8,33	31,25
- ОА	8,33	–

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

Проаналізовано показники вуглеводного (рис. 2.2) та ліпідного обмінів у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу після проведення коронарографії (рис. 2.3 та рис. 2.4). Згідно з отриманими даними у хворих на ГІМ залежно від наявності ЦД 2-го типу спостерігалось підвищення глюкози порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень глікозильованого гемоглобіну підвищувався в групі хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

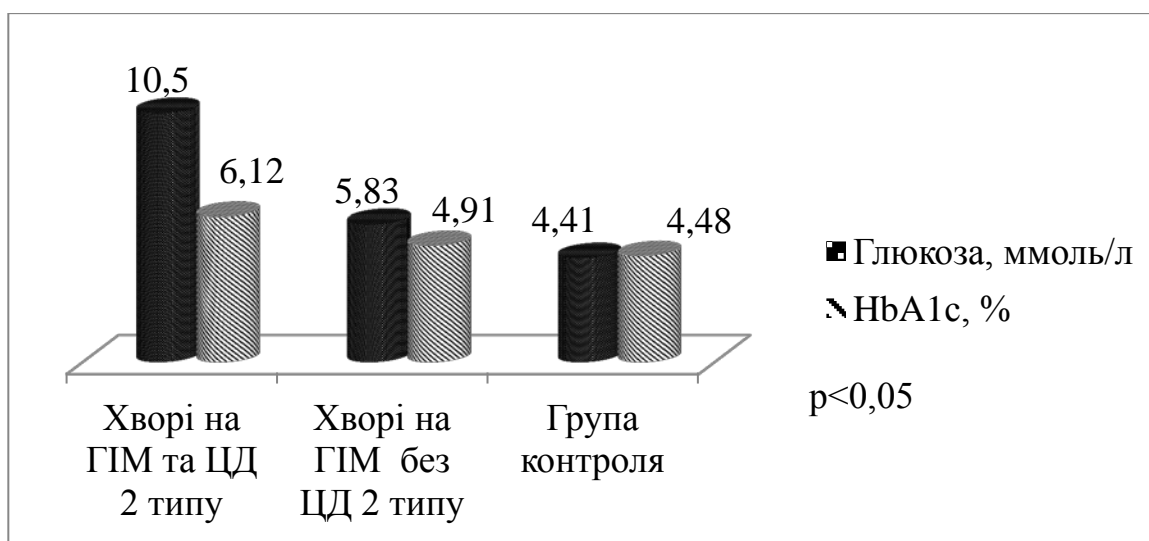


Рис. 2.2. Показники вуглеводного обміну в групах хворих з проведеною коронарографією

У дослідженні (рис. 2.3) виявлено зростання ЗХС у хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу на 28% порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів на 1-2 добу був вірогідно вищим у хворих на ГІМ на 53% за наявності ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Уміст ХС ЛПНЩ в основній групі зростав на 49%, рівень ХС ЛПДНЩ – на 47%, КА – на 98%, на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 18% порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

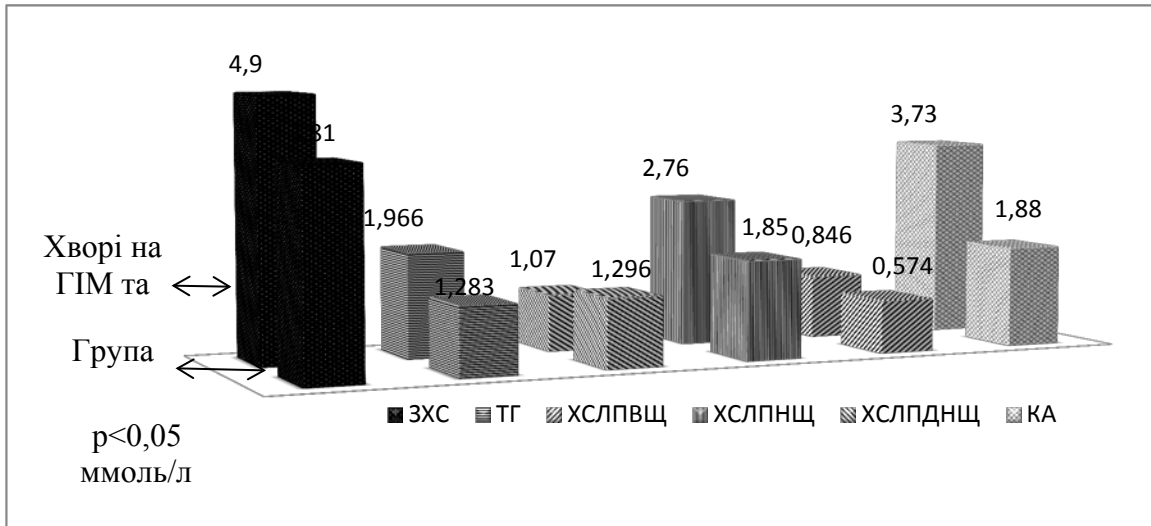


Рис. 2.3. Показники ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу з проведеною коронарографією

Порівняння показників ліпідного обміну (рис. 2.4) у хворих з ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу засвідчило, що рівень ЗХС достовірно підвищувався на 28% у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Вірогідне збільшення вмісту тригліцеридів спостерігалось у хворих на ГІМ на 43% за відсутності ЦД 2-го типу, на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$). Уміст ХС ЛПНЩ у групі зіставлення збільшився на 31%, рівень ХС ЛПДНЩ – на 50%, КА – на 80% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПВЩ зменшився на 14%, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$).

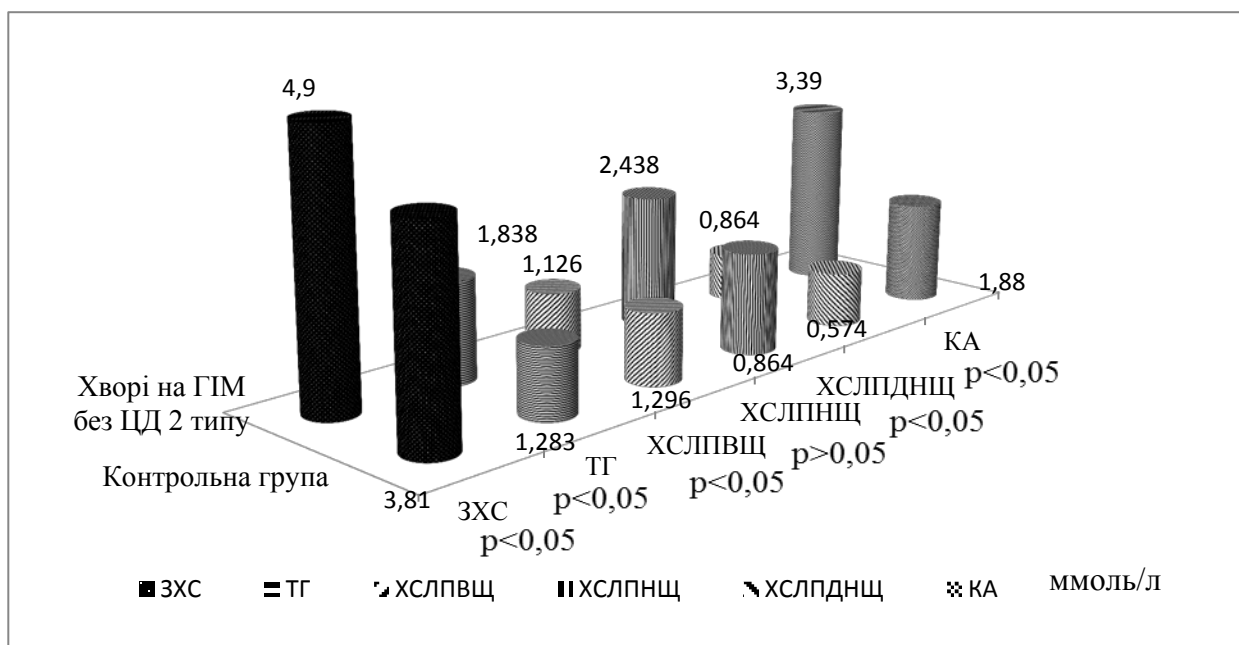


Рис. 2.4. Показники ліпідного обміну у хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу з проведеною коронарографією

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

РОЗДІЛ 3.

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

З метою аналізу кореляційних зв'язків використовували кореляційний аналіз у хворих на ГІМ з ЦД 2-го типу (табл. 3.1) між ММП-13 на 1-2 добу, глюкозою крові – ($r=0,36$; $p<0,05$) та глікозильованим гемоглобіном – ($r=0,42$; $p<0,05$). Визначено кореляційні взаємозв'язки між ТІМП-4 на 1-2 добу та глюкозою ($r=0,22$; $p<0,05$). Кореляційний аналіз засвідчив наявність зворотного зв'язку між рівнем тенасцину С на 1-2 добу, глікозильованим гемоглобіном ($r=-0,28$; $p<0,05$) та глюкозою на 1-2 добу – ($r=-0,24$; $p<0,05$) [53; 56]. Тобто у хворих з ГІМ та ЦД 2 типу виявлено підвищення ММП-13, що свідчить про індукцію активності системи позаклітинного матриксу в умовах гіперглікемії.

Таблиця 3.1

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

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

Виявлено кореляційний зв'язок між тенасцином С та тропоніном І у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу. Результати дослідження наведено на рис. 3.2 та рис. 3.3.

Визначено кореляційний зв'язок між тенасцином С й тропоніном І. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 3.2) наявний негативний зв'язок між тенасцином С і тропоніном І ($r=-0,31$; $p<0,05$), натомість у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу (рис. 3.3) спостерігали прямий зв'язок ($r=0,32$; $p<0,05$) [39].

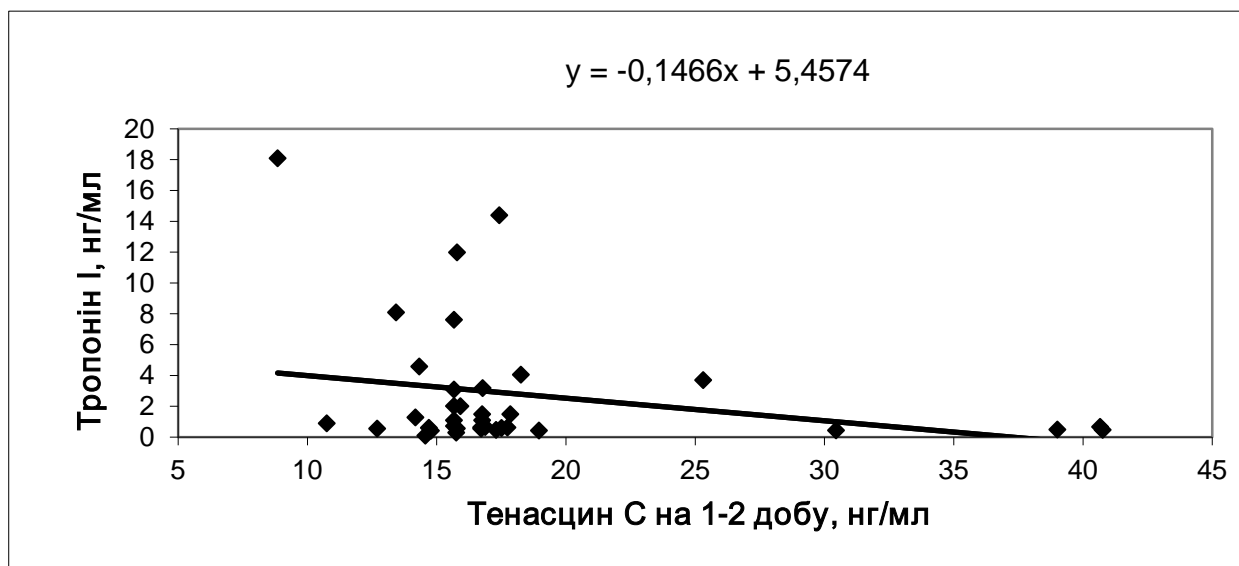


Рис. 3.2. Взаємозв'язок між тенасцином С і тропоніном І у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

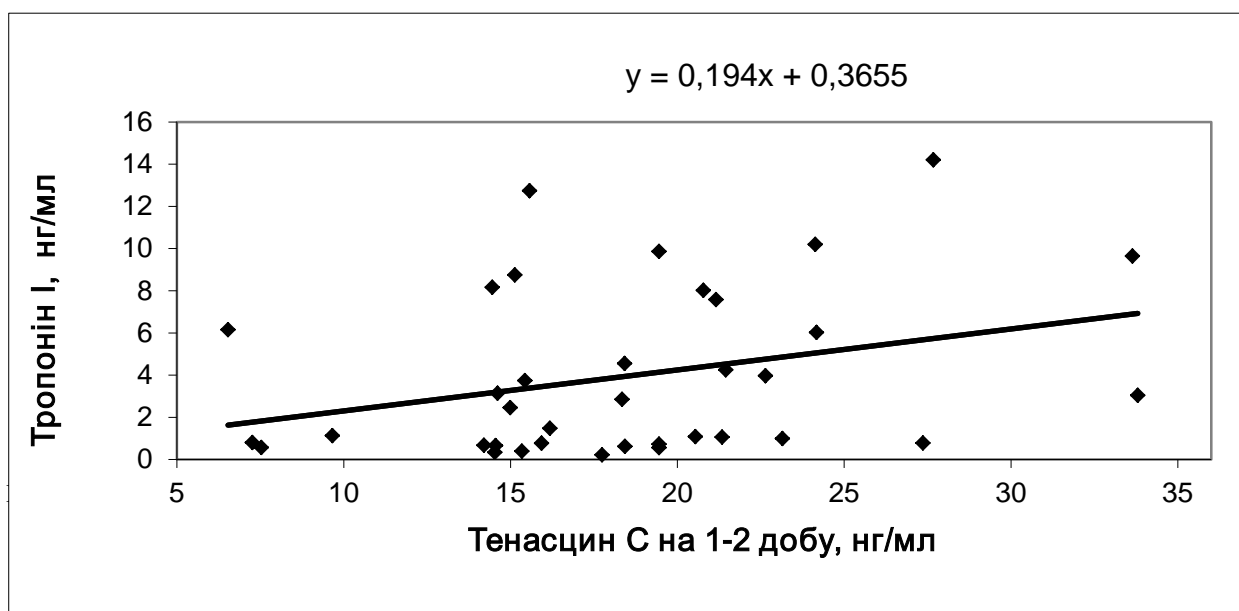


Рис. 3.3. Взаємозв'язок між тенасцином С і тропоніном І у хворих на гострий інфаркт міокарда

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

У результаті дослідження (рис. 3.4 та рис. 3.5) визначено кореляційний зв'язок між ліпідним спектром та ступенем тяжкості враження коронарних артерій (шкала Syntax). У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається достовірний прямий зв'язок між ЗХС – ($r=0,54$; $p<0,05$); тригліцеридами – ($r=0,57$; $p<0,05$) та тяжкістю враження коронарних артерій. У хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2-го типу виявлена пряма достовірна залежність між тригліцеридами – ($r=0,61$; $p<0,05$); ХС ЛПДНЩ – ($r=0,54$; $p<0,05$) та кількістю уражених артерій.

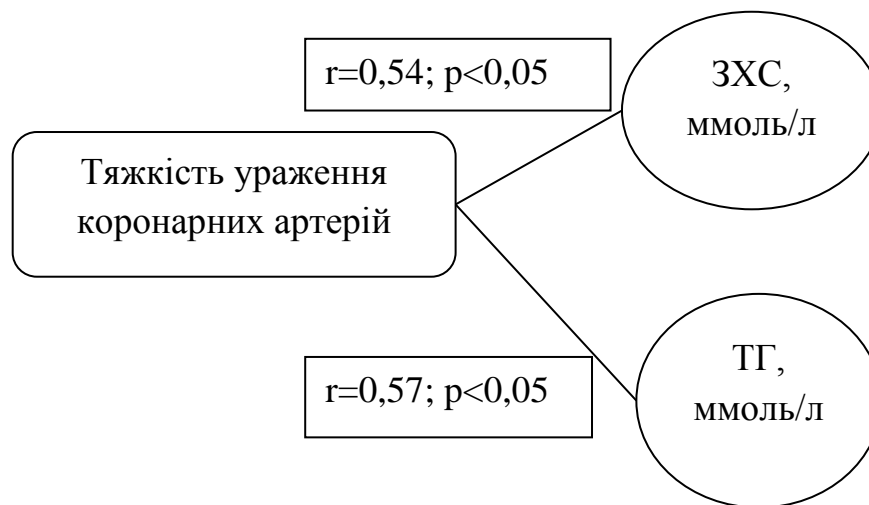


Рис. 3.4. Взаємозв'язок між ураженням коронарних артерій і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу

Аналіз результатів компонентів міжклітинного матриксу засвідчив кореляційний зв'язок між ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С та ліпідним обміном. У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу виявлено достовірний зв'язок між ХС ЛПВЩ – $r=-0,31$ ($p<0,05$) та ММП-13; між КА – $r=0,31$ та ММП-13

($p < 0,05$), що може свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в коронарній артерії та виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок (рис. 3.6). У хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається прямий зв'язок між ТІМП-4 та ХС ЛПНЩ – $r = 0,59$ ($p < 0,05$) (рис.3.7).

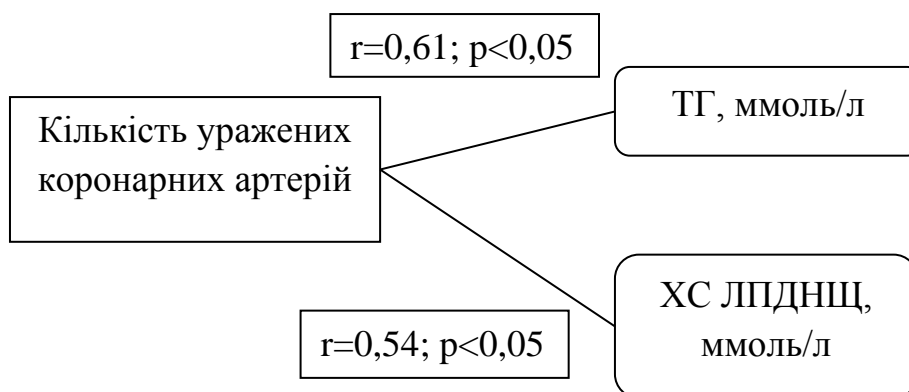


Рис. 3.5. Взаємозв'язок між ураженням коронарних артерій і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу

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

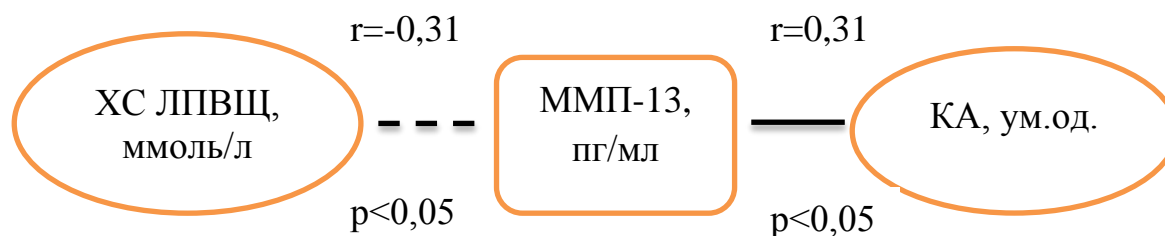


Рис. 3.6. Взаємозв'язок між ММП-13 і показниками ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу

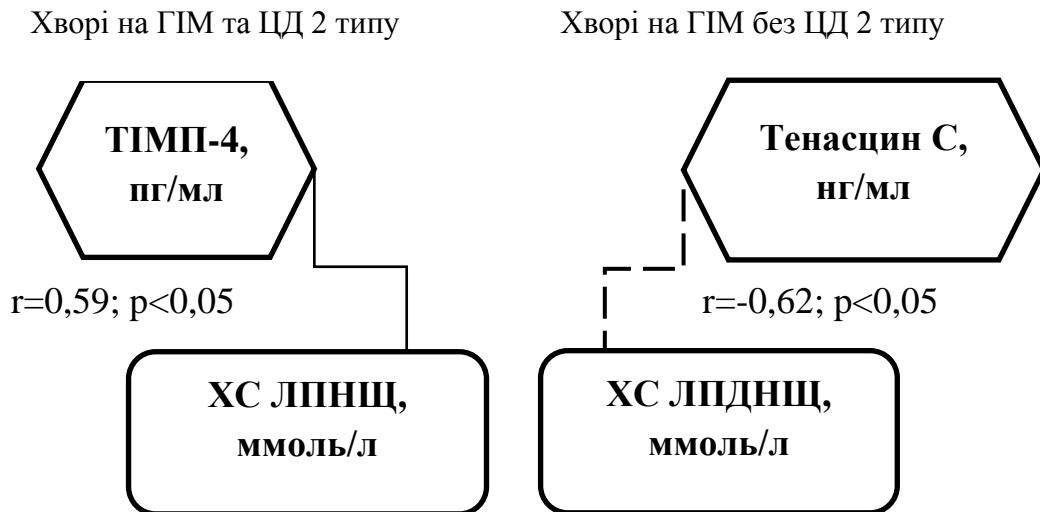


Рис. 3.7. Взаємозв'язок між ТІМП-4, тенасцином С і ХС ЛПДНЩ у хворих на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2-го типу

З метою аналізу зв'язків використано кореляцію у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу між ММП-13 на 1-2 добу, ТІМП-4 на 1-2 добу, тенасцином С на 1-2 добу та показниками кардіогемодинаміки. Визначено прямі кореляційні зв'язки між ММП-13 та КДО ($r=0,57$, $p<0,05$); КСО ($r=0,55$, $p<0,05$), КДР ($r=0,61$, $p<0,05$), КСР ($r=0,56$, $p<0,05$), УО ($r=0,47$, $p<0,05$), ТМШП ($r=0,37$, $p<0,05$), ІММЛШ ($r=0,43$, $p<0,05$), ММЛШ ($r=0,53$, $p<0,05$), ВТЗСЛШ ($r=0,62$, $p<0,05$). Результати наведено на рис. 3.8.

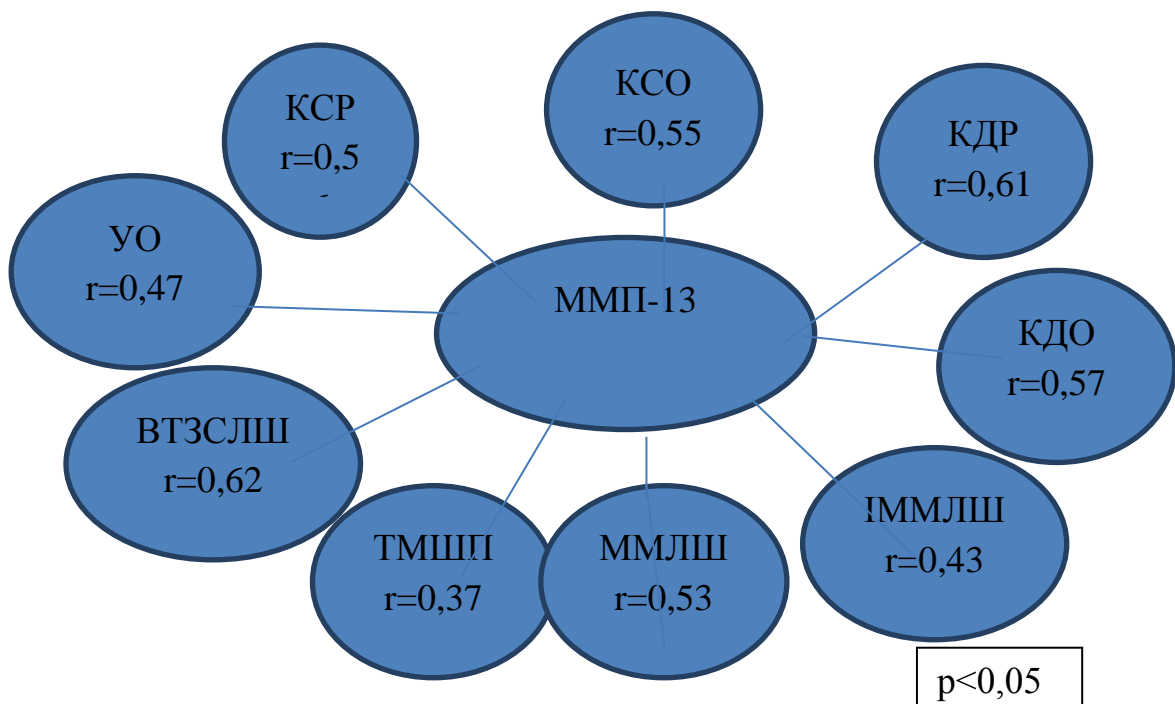


Рис. 3.8. Взаємозв'язок між ММП-13 і параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу

Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого зв'язку між рівнем ТІМП-4 та ТМШП ($r=0,38$; $p<0,05$). Визначено прямий кореляційний зв'язок між тенасцином С на 1-2 добу й УО ($r=0,58$; $p<0,05$) (рис. 3.9).

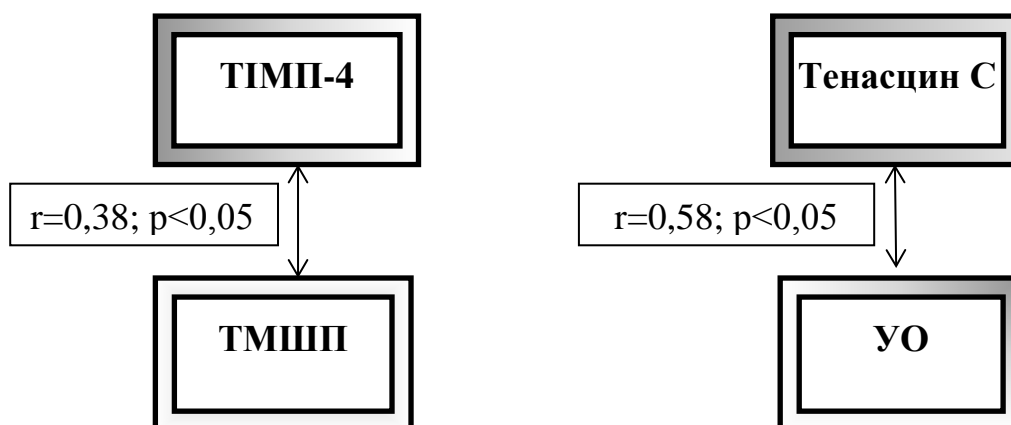


Рис. 3.9. Взаємозв'язок між ТІМП-4, тенасцином С і параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу

У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається підвищення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, що свідчить про індукцію активності системи позаклітинного матриксу. За наявності ЦД 2-го типу збільшувалися параметри кардіогемодинаміки завдяки КДО, КСО, КДР, КСР у хворих на ГІМ пропорційно високій активності ММП-13. Отримані результати не суперечать науковим даним [1], згідно з якими відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР, що супроводжується підвищенням матриксних металопротеїназ. У хворих з ГІМ та ЦД 2-го типу спостерігається зростання ТІМП-4 паралельно зі збільшенням матриксної металопротеїнази-13, що свідчить про компенсаторну реакцію тканинних інгібіторів металопротеїназ. Результати дослідження доводять, що наявність ЦД 2-го типу пов'язана з компенсаторною роботою ТІМП-4 в разі не виявлення у тенасцину С у хворих на ГІМ. Таким чином, систему міжклітинного матриксу, зокрема показники ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, можна розглядати як універсальну ланку патогенезу, що об'єднує імунозапальні порушення, гіперглікемію та судинні ускладнення ЦД 2-го типу.

РОЗДІЛ 4.
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ МІЖКЛІТИННОГО
МАТРИКСУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ
МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО
ВІД ОБРАНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Основну групу склали хворі на ГІМ та ЦД 2-го типу (70 осіб), яку поділено на 2 підгрупи згідно з лікуванням: основна група – перша підгрупа з перкутанним втручанням – 15 хворих, серед них – 8 чоловіків та 7 жінок віком $61,8 \pm 3,6$ років; друга підгрупа – 55 осіб, 47 чоловіків та 8 жінок віком $65,3 \pm 1,7$ років. Пацієнтам, котрі ввійшли до першої підгрупи, було проведено стентування. Друга підгрупа отримувала тромболітичну терапію. До порівняльної групи ввійшли 40 осіб, яких також поділили на підгрупи згідно з підходами до лікування, а саме: 3 підгрупа (20 осіб) з перкутанним втручанням, серед них 18 чоловіків та 2 жінки віком $56,5 \pm 4,7$ років; 4 підгрупа (20 осіб) – 14 чоловіків та 6 жінок віком $64,5 \pm 1,8$ років. Третій підгрупі проведено стентування. Четверта група отримувала тромболітичну терапію. Обидві групи були рівні за демографічними і вихідними даними (табл. 4.1).

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

Таблиця 4.1

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

Показник	Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу (n=70)		Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=40)	
	1 підгрупа n=15	2 підгрупа n=55	3 підгрупа n=20	4 підгрупа n=20
Вік, років	61,8±3,6	65,3±3,0	56,5±5,6	64,5±7,1
Стать: чоловіча/жіноча, %	53/47	85/15	90/10	70/30
Артеріальна гіпертензія	93%	60%	90%	90%
Постінфарктний кардіосклероз	13%	31%	5%	5%
ХСН до ГІМ	87%	93%	10%	10%
II ФК	87%	84%	70%	90%
III ФК	-	9%	-	20%
Фібриляція передсердь	6 %	14%	5%	10%
Локалізація ГІМ:				
Передній	53%	51%	55%	65%
Задній	47%	27%	45%	35%
Фракція викиду, %	38,8±3,1	33,0±2,3	43,6±4,2	31,4±5,7
Перкутанне втручання	100%	-	100%	-
Лікування:				
тромболізис	53%	42%	35%	45%
антикоагулянти	60 %	64%	55%	95%
аспірин	100%	95%	95%	95%
клопідогрель	100%	95%	95%	95%
тикагрелор	40%	33%	45%	35%
нітрати, в/в інфузія	80%	90%	75%	85%
інгібітори АПФ	80%	90%	95%	90%
статици	86%	96%	95%	90%
петлевідіуретики (фуросемід)	100%	100%	90%	80%
антагоністи альдостерону (спіронолактон)	93%	97%	60%	90%
бета-адреноблокатори	87%	27%	95%	90%
антиаритмічні засоби	7%	7%	5%	10%

Примітка: жодної достовірної різниці під час порівняння обох груп не виявлено.

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

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

У порівняльній групі динаміка показників міжклітинного матриксу на 10-14 добу засвідчила, що вміст ММП-13 у третій підгрупі зменшився на 28% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу ($p=0,0096$); вміст ТІМП-4 збільшився на 71% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу ($p=0,0001$); вміст тенасцину С збільшився на 51% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу ($p=0,0011$). У четвертій підгрупі вміст ММП-13 зменшився на 18% порівняно з вмістом ММП-13 на 1-2 добу ($p=0,0042$); вміст ТІМП-4 збільшився на 38% порівняно з рівнем ТІМП-4 на 1-2 добу ($p=0,0001$); вміст тенасцину С збільшився на 29% порівняно з тенасцином С на 1-2 добу ($p=0,0001$). Вміст глюкози на 10-14 добу порівняно з рівнем глюкози на 1-2 добу не мав значення достовірності ($p>0,05$).

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

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

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

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

($p=0,0019$). Показники ФВ та ВТ ЗЛШ, навпаки, збільшилися на 30% ($p=0,0001$) та 13% ($p=0,0001$).

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

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

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

Під час порівняння першої та другої підгруп на 10-14 добу виявлено достовірні значення, а саме: зменшення вмісту тенасцину С на 19% ($p=0,0260$); УО на 22% ($p=0,0101$); ФВ – на 15% ($p=0,0013$); ТМШП – на 4%

($p=0,0043$); ІММЛШ – 16% ($p=0,0380$). Порівняння між третьою та четвертою підгрупами засвідчило зменшення показників: ТІМП -4 – на 16% ($p=0,0220$); ФВ – 22% ($p=0,0001$) та збільшилися такі параметри: КСО – на 28% ($p=0,0460$); КСР – на 16% ($p=0,0464$); ТЗСЛШ – на 14% ($p=0,0043$) ІММЛШ – на 20% ($p=0,0258$) ВТЗСЛШ – на 17% ($p=0,0126$).

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

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

Визначено кореляційний зв'язок у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу між ММП-13 на 10-14 добу та КСО. Аналіз літературних джерел [6] довів, що у хворих на ГІМ відбувається дилатація лівого шлуночка у зв'язку з деградацією колагену міокарда, яка асоціюється зі збільшенням показників міжклітинного матриксу.

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

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

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

Продовження табл. 4.2.

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

Примітка: розходження достовірні при порівнянні показників до й після лікування * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

РОЗДІЛ 5.

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

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

Для оцінки предикторних властивостей використано ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [11]. Для побудови прогностичних моделей використано метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у протилежному випадку. Результат підрахунку під час проведення прогнозу потрапляє в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

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

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

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

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

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

На основі аналізу результатів власного дослідження з'ясовано, що вміст тенасцину С на 1–2 добу (табл. 5.1) був вірогідно більшим на 34% ($p < 0,05$) у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу при порівнянні з контрольною групою. У хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу вміст тенасцину С був вищим за цей показник у контрольній групі на 14,9% ($p = 0,07$). Рівень тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу був на 38% меншим, порівнюючи з хворими на ГІМ без ЦД 2-го типу ($p < 0,05$). Уміст тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу був більшим на 71%, на відміну від групи контролю ($p < 0,05$). Зважаючи на можливий вплив тенасцину С на систему позаклітинного матриксу [144], результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2-го типу асоціюється з виснаженням вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ.

Таблиця 5.1

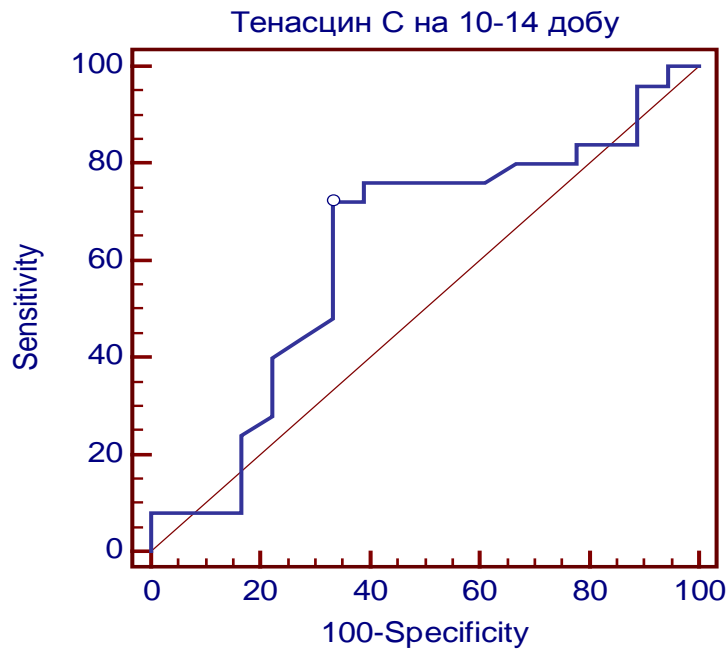
Динаміка вмісту тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю чи відсутністю цукрового діабету 2-го типу

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

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

Згідно з дизайном дослідження [39; 48], передбачено можливість використання тенасцину С як предиктора розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC-кривої, тенасцин С мав предикторні властивості щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу при його рівні <15 нг/мл з урахуванням чутливості (72%) і специфічності (66%) (рис. 5.1, табл. 5.2). Незалежною змінною є вміст тенасцину С, залежною – бінарна змінна, що має значення «1» при ФВ <40% і «0» при ФВ ≥40%.

З метою збільшення чутливості та специфічності моделі використано показники: креатинін, ІМТ, АТд. Модель набула високої чутливості (89%) і специфічності (78%), що дозволяє використовувати її для прогнозу розвитку систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГІМ і ЦД 2-го типу (рис. 5.2, табл. 5.3).



Примітки: вісь x – специфічність, у %; вісь y – чутливість, у %.

Рис. 5.1. Прогностична цінність тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка

Таблиця 5.2

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

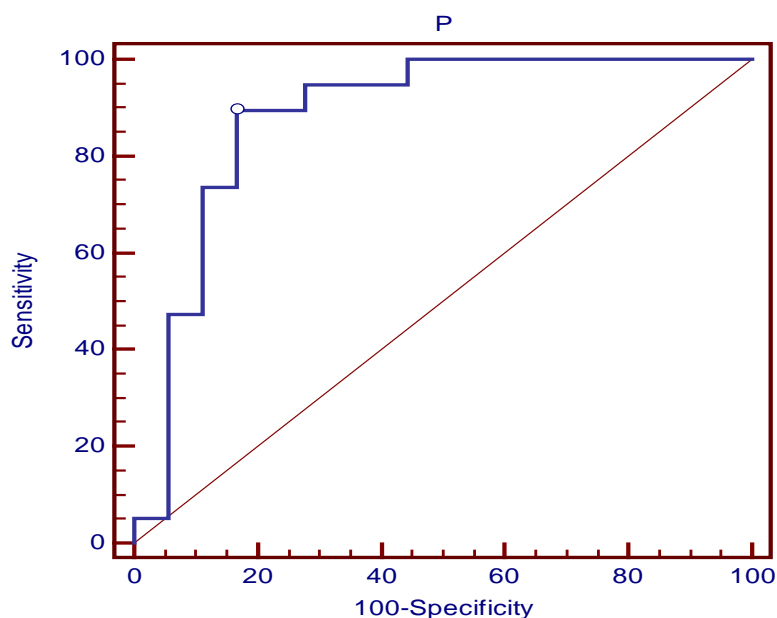
Змінна (величина)	Тенасцин С на 10-14 добу
Класифікація змінної (величини)	ФВ<40
Площа під ROC-кривою (AUC)	0,620
Вірогідне значення– P (площа=0,5)	<0,001
Чутливість, у %	72
Специфічність, у %	66

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

Формула обчислення прогнозу зниженої ФВ у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу:

$$P=1/(1+\text{EXP}(0,083 \times \text{АТд}-0,456 \times \text{ІМТ}+0,285 \times \text{ТН-С}-0,046 \times \text{креатинін}+6)),$$

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



Примітки: вісь x – специфічність, у %; вісь y – чутливість, у %.

Рис. 5.2. Модель прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

Таблиця 5.3

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

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

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

Відношення шансів OR (odds ratio) для тенасцину С становило OR – 5,6; ДІ 95% (1,3–19,8). Рівень значущості відмінності кривої від діагоналі $p=0,25$. Для моделі відношення шансів становило OR – 29,7; ДІ 95% (4,14–122); $p<0,0001$ (рис. 5.3).

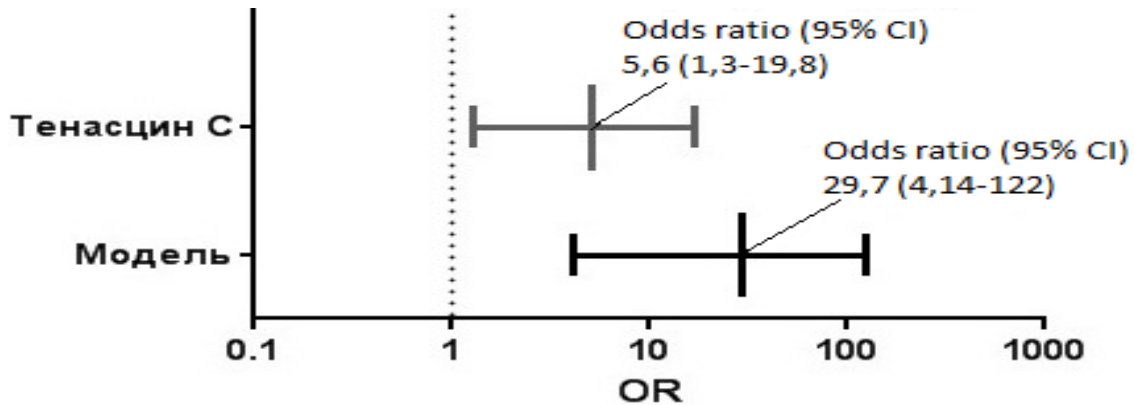


Рис. 5.3. Графічне зображення відношення шансів для уніваріантної та мультиваріантної моделей

Було визначено точність, відношення шансів, довірчі інтервали для складових моделі у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (табл. 5.4 і рис. 5.4). Згідно з результатами дослідження визначено, що точність моделі становить 84%, прогностичність позитивного результату – 81%, негативного – 87%.

Таблиця 5.4

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

Показник	Точність, %	OR	-95%	95%
ІМТ	74	8	1,9	27
АТд	60	2	0,6	7,2
Тн С	75	5,6	1,3	19,8
Креатинін	68	4,7	1,1	17
Модель	84	29,7	4,1	122

Рис. 5.4. Графічне зображення відношення шансів прогностичної моделі та її складових

Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі доводить, що модель має прогностичні властивості. Рис. 5.4 графічно ілюструє: чим далі від одиниці (зображено пунктирною лінією), тим вищими є прогностичні можливості моделі.

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

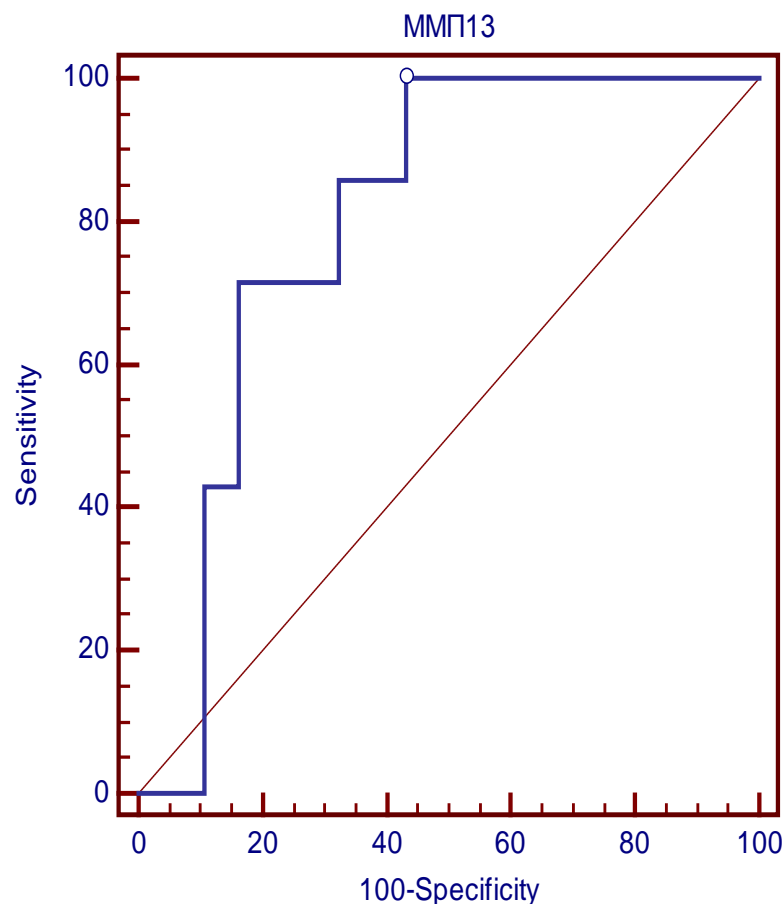
Метою побудови моделі було прогнозування випадків серцево-судинної смерті у хворих на Q-позитивний інфаркт міокарда протягом гострого перебігу з урахуванням наявності супутнього ЦД 2-го типу. Для побудови прогностичної моделі випадків серцево-судинної смерті ми використано метод логістичної регресії.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

покрокового методу дозволило виокремити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

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

Якщо значення $P > 0,5$, то хворий належав до групи високого ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті; якщо значення $P < 0,5$, хворий – групи низького ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті.

Згідно з дизайном дослідження [40], передбачено можливість використання ММП-13 та ТІМП-4 як предикторів випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу. За даними ROC - кривої виявлено предикторні властивості щодо виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу при підвищенні рівня ММП-13 $> 36,5$ пг/мл з урахуванням чутливості (85,71%) і специфічності (67,57 %) (рис. 5.5) та підвищенні рівня ТІМП-4 > 1470 пг/мл (чутливість – 71,43% і специфічність – 64,86%) (рис. 5.6).



Примітки: вісь x – специфічність, у %; вісь y – чутливість, у %

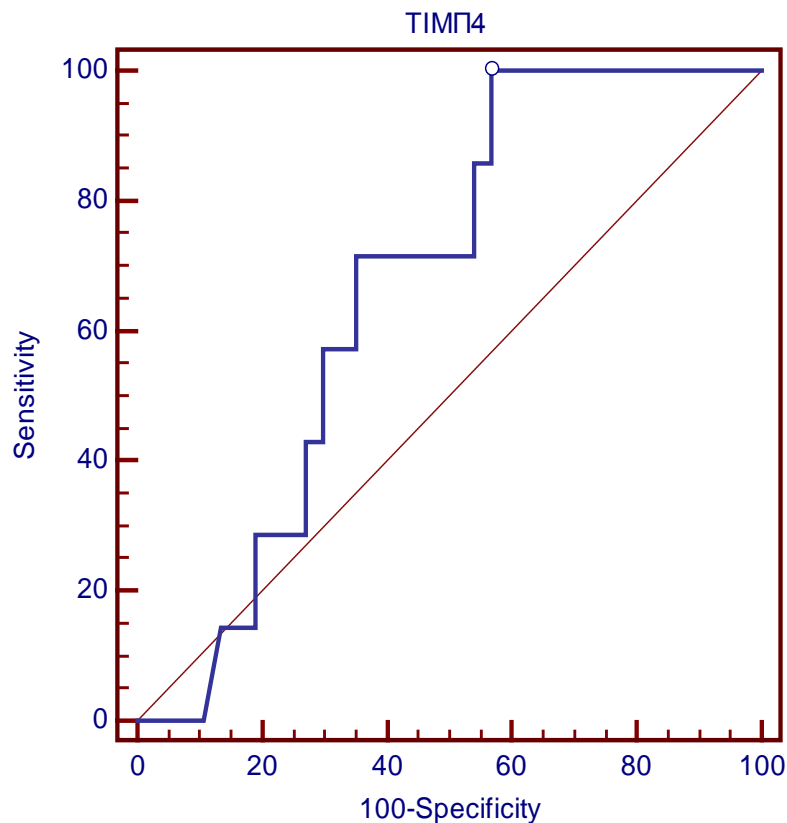
Рис. 5.5. Прогностична цінність матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

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

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

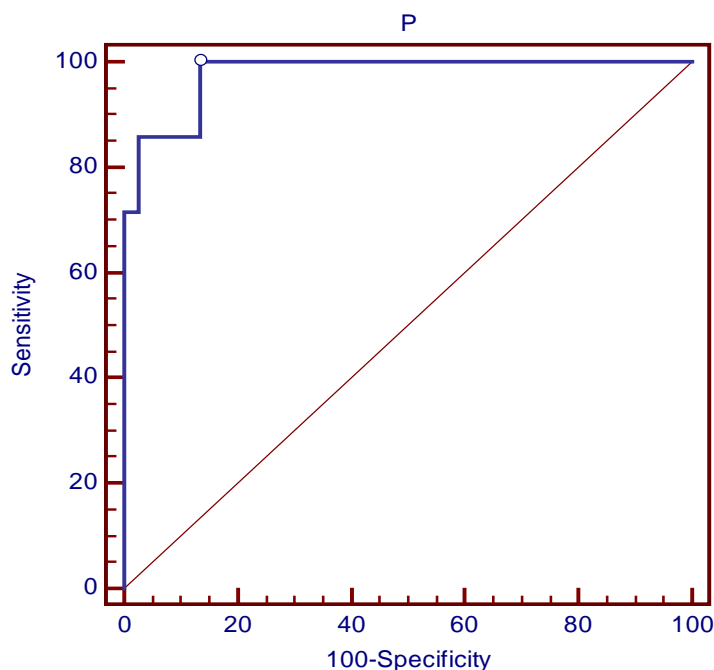
де P (шанс) – імовірність виникнення летальності; глюкоза – глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік – вік, років; ММП13 – матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 – тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент – постановка стенту.

З метою можливості використання стандартних показників до моделі застосовано глюкозу, вік, стентування. Модель набула чутливість (86%) в умовах високої специфічності (97%), що дозволяє використовувати її для прогнозу виникнення випадків серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу (рис. 5.7, табл. 5.5).



Примітки: вісь x – специфічність, у %; вісь y – чутливість, у %.

Рис. 5.6. Прогностична цінність тканинного інгібітору металопротеїнази-4 у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу



Примітки: вісь x – специфічність, у %; вісь y – чутливість, у %.

Рис. 5.7. Модель прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу

Таблиця 5.5

Показники ROC-кривої для моделі прогнозу виникнення випадку серцево-судинної смерті у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу

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

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

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

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

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

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

На момент надходження об'єктивно: стан середньої важкості, свідомість ясна, статура правильна, підвищеного харчування, ІМТ 33 кг/м². Шкірні покриви блідо-рожеві, губи ціанотичні. Зів чистий. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не пальпується. Оглянутий на педикульоз, коросту – негативно. Грудні залози без патологічних ущільнень. ЧДД - 16 в 1 хв. Над легеньми перкуторно – чіткий легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах з обох сторін. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2,0 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ – 140/80 мм рт. ст. ЧСС = 70 в хв, PS = 70 уд / хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Сатурація O₂ - 95%. Глікемія – 16,5 ммоль/л.

Додаткові методи дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УЗД серця (23.01.15р.): КСР - 7,3 см, КДР - 8,5 см, КСО - 288 мл, КДО - 394 мл, УО-105 мл, ФВ - 26 %, ЛП - 3,7 см, ПП - 3,7 см, ПШ - 2,5 см, діаметр легеневого стовбура - 2,0 см, діаметр аорти - 3,4 см, ЗС - 1,3 см, МШП - 1,2 см. Висновок: акінезія в перегородково-верхівковій ділянці, дилатація лівого шлуночка.

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

Рентгенограма ОГК (27.01.15р.) – зміни застійного характеру.

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

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

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

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

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

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

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

ВИСНОВКИ

1. У монографії запропоновано вирішення сучасного питання внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу на основі з'ясування активації компонентів екстрацелюлярного матриксу завдяки визначенню ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С, а також аналізу їхньої прогностичної цінності щодо перебігу ГІМ при ЦД 2-го типу.
2. У хворих на ГІМ за наявності або відсутності ЦД 2-го типу спостерігається збільшення концентрації ММП-13 на тлі підвищення рівнів ТІМП-4. Провідними змінами в роботі компонентів екстрацелюлярного матриксу у хворих на ГІМ при ЦД 2-го типу є переважне збільшення вмісту маркера деградації колагену ММП-13 над адаптивним збільшенням ТІМП-4 у разі відсутності такого в тенасцину С в умовах гіперглікемії, що супроводжується збільшення відсотка хворих із субоклюзією та оклюзією коронарних артерій при відповідній кількості уражених артерій.
3. У хворих на ГІМ при супутньому ЦД 2-го типу визначається індукована гіперглікемією гіперактивність ММП-13 та ТІМП-4 в умовах виснаження ефектів тенасцинемії пропорційно до ступеня ураження міокарда та атерогенних змін ліпідограми, а у хворих без ЦД 2-го типу спостерігається тенасцинемія паралельно до виразності міокардіального ураження.
4. Проведення перкутанного втручання у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу асоціюється зі змінами активності компонентів екстрацелюлярного матриксу завдяки зниженню рівня маркера деградації ММП-13 і збільшенню його антагоністів, а саме: тенасцину С та ТІМП-4, а у хворих без перкутанних втручань спостерігається гіперактивність ТІМП-4 у відповідь на високі концентрації ММП-13 за відсутності такого з боку тенасцину С. У хворих на ГІМ без ЦД 2-го типу терапевтична тактика із залученням перкутанного втручання або без нього супроводжується зниженням рівнів ММП-13 при паралельному зростанні її антагоністів ТІМП-4 та тенасцину С, ступінь виразності якого вищий після стентування коронарних артерій.

5. Тенасцин С має високі предикторні властивості щодо прогресування систолічної дисфункції у хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, показники ММП-13 та ТІМП-4 виявили прогностичну інформативність стосовно летальності хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу, що дозволило долучити їх разом з рутинними клініко-лабораторними параметрами до прогностичного алгоритму з метою застосування в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азаров А. А., Барбараш О.Л., Ганюков В.І. и др. Предикторы ранних тромбозов стентов после экстренного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012. Т. 6. № 4. С. 43-50.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации под ред. И.И. Дедова, М. В. Шестаковой. Москва, 2013. Вып. 6. 119 с.
3. Барбараш Л.С., Азаров А.А., Барбараш О.Л. Результаты эндоваскулярных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Интервенционная кардиология*. 2010. № 22. С. 11-17.
4. Бедельбаева Г. Г., Мухамбетьярова С. А., Нурмаханова Ж. М. Особенности течения инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Научно-практический медицинский журнал*. 2013. № 3 (29). С.16-20.
5. Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2012. №5 (97). С.17-24.
6. Березин А.Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (обзор литературы). *Український медичний часопис*. 2011. №1 (81).С. 36-42.
7. Березін О.Є., Самура Т.О. Динаміка вмісту циркулюючих металлопротеїназ-3 і -9, n-термінального фрагмента мозкового натрій-уретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда залежно від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження. *Запорозький медичний журнал*. 2012. № 2 (71). С. 5-10.

8. Березін О.Є., Самура Т.О. Дозозалежний вплив аторвастатину в ранжированих дозах відносно циркулюючого вмісту маркерів біомеханічного стресу в пацієнтів з інфарктом міокарда. Результати однорічного когортного дослідження. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16, № 2. С. 21-26.
9. Березин А.Е., Самура Т.А. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13, № 6. С. 5-9.
10. Бернс С.А. Комплексная оценка прогноза в зависимости от исходной степени риска по шкале cadillac у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Медицина в Кузбассе*. 2011. Т. 10, № 1. С. 30-33.
11. Богомолов А. В., Кукушкин Ю. А. Технология ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований. Системный анализ в медицине (САМ 2013) : Материалы VII междунаро. науч. конф.; подбщ. ред. В. П. Колосова. Благовещенск, 2013. С. 7-10.
12. Болатчиев Х.Л., Болатчиева Ф.Б. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, морфологические изменения. *Успехи современного естествознания*. 2006. № 1. С. 42-43.
13. Васильева Е. М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т. XX, №2. С. 199-201.
14. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2014. №3. С. 45-52.
15. Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Сусоев Н.И. и др. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в лечении больных с многососудистым поражением коронарного русла с объективизацией тяжести поражения венечных артерий по шкале SYNTAX. *Интервенционная кардиология*. 2008. № 15. С. 45-49.

16. Гасанов А. Г., Бершова Т. В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомедицинская химия*. 2009. Т. 55, Вып. 2. С. 155-168.
17. Гострий коронарный синдром: сучасні принципи лікування у спеціалізованому стаціонарі. Інформаційний бюлетень. 2014. Київ. 20 с.
18. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е. и др. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда. *Цитокины и воспаление*. 2012. Т. 11, №2. С. 44-50.
19. Дедов И.И., Терехин С.А. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2010. №4. С. 18-23.
20. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015. № 3. С. 84-92.
21. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. Вып. 9. № 1. С. 62-65.
22. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році. Державна служба статистики України. Статистичний бюл., м. Київ, 2014 [Електроний ресурс]. URL:www.ukrstat.gov.ua (дата звернення: 28.12.2014).
23. Зыков М.В., Кашталап В. В., Зыкова Д. С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Вып. 1. Т. 26, № 4. С. 41-46.
24. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Клинико-морфологические особенности, прогноз и тактика лечения острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013. №2. С. 36-42.
25. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013. № 2. С.43-51.

26. Карпова А.А., Непомнящих Р.Д., Рейдер Т.Н. Особенности липидного спектра у пациентов с атеросклерозом различной локализации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 155, № 6. С.679-681.
27. Кисельов С. М. Вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на Q-інфаркт міокарда. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 4. (85). С. 8-11.
28. Кисельов С. М. Гендерні особливості і прогностичне значення системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. №1 (88). С. 9-13.
29. Кисельов С. М. Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 6 (87). С. 40-43.
30. Кнышов Г. В., Руденко А. В., Гогаева Е.К. Современные методы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. *Информационный бюллетень*. Киев, 2012. 12 с.
31. Коваль С. Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А., Щенявская Е.Н. Факторы ангиогенеза при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 3. Т. 2 (95). С. 11-15.
32. Кожин М.И., Борзова Е. Ю., Вороненко Е. С., Борзова – Коссе С. И. Роль эндovasкулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 3. Т. 2 (95). С. 21-24.
33. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет»*. 2012. № 4. С. 17-27.
34. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Международный медицинский журнал*. 2010. №4. С. 55-58.

35. Корниенко Е. А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П. и др. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf> (дата звернення: 15.02.2015).
36. Корниенко Е.А., Загородняя Т. В., Иванов Д. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf> (дата звернення: 17.02.2015).
37. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу. *Проблеми ендокринної патології*. 2015. №4 (54). С. 111-118.
38. Котелюх М. Ю. Зміни міжклітинного матриксу та параметрів кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2 типу. *Одеський медичний журнал*. 2016г. № 2. С.41-45.
39. Котелюх М. Ю. Модель для визначення прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням вмісту тенасцину С. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2016. № 2. С. 10-15.
40. Котелюх М.Ю. Модель визначення прогнозу летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням показників міжклітинного матриксу. *Кардиология : от науки к практике*. 2016. №2 (21). С. 7-18.
41. Котелюх М.Ю. Вплив міжклітинного матриксу на стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Вип. 1 (53), Т.16. С. 125-128.

42. Котелюх М.Ю. Вплив вуглеводного обміну на позаклітинний матрикс у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Проблеми ендокринної патології*. 2016. №1 (55). С. 29–35
43. Котелюх М.Ю. Гендерні особливості хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13–14 березня 2015 р. «Організація наукових медичних досліджень Solutem». Дніпропетровськ, 2015. С. 48-50.
44. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін параметрів міокарду лівого шлуночка у хворих з серцево-судинними захворюваннями. Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали науково-практичної конференції, 10–11 квітня 2015 р. «МОН України, Міжнародний гуманітарний університет, Одеський медичний інститут». Одеса, 2015. С. 67-69.
45. Котелюх М.Ю. Особливості вікових змін хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Актуальні питання сучасно медицини: матеріали XII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 16-17 квітня 2015 р. «МОН України, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна». Харків. 2015. С.30.
46. Котелюх М.Ю. Розповсюдженість хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої, 23–24 квітня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 161.
47. Котелюх М.Ю. Прогностична значення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої дню

науки, 15 травня 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 49.

48. Котелюх М.Ю. Прогностичне значення тенасцину С у розвитку гострого інфаркта міокарда. Сучасні аспекти медицини і фармації: всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки 2015, 14-15 травня 2015 р. Харків. 2015. С. 85.

49. Котелюх М.Ю. Вивчення матриксних металопротеїназ у хворих на гострий інфаркт міокарда. Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини: конференції з міжнародною участю, присвячена 210-річчю ХНМУ та пам'яті проф. В.М. Хворостинки, 11 вересня 2015 р. Харків. 2015. С. 72-73.

50. Котелюх М.Ю. Особливості структурно-функціональних змін міокарду лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1: Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. С. 112-113.

51. Котелюх М.Ю., Омогунва А.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. ХНМУ. Харків. 2016. С. 118-119.

52. Котелюх М.Ю., Бассел Ю. Показники міжклітинного матриксу та вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Медицина третього тисячоліття : міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р. ХНМУ. Харків. 2017. С. 128.

53. Котелюх М.Ю. Вміст матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 10–11 березня

2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків. 2016. С. 58-59.

54. Котелюх М.Ю. Вивчення системи матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 24–25 листопада 2016 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН». Харків. 2016. С. 46-47.

55. Котелюх М.Ю. Вивчення гендерних змін у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Проблеми людини у соціально-гуманітарному та медичному дискурсах: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31 березня 2016 р. «МОЗ України, Харківський національний медичний університет». Харків. 2016. С.99.

56. Котелюх М.Ю. Роль матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази-4 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2016. С.167.

57. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Зміни компонентів міжклітинного матриксу та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 21 квітня 2016 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2016. С.168.

58. Котелюх М.Ю. Динаміка рівнів матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий

діабет 2 типу. XX Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 25-27 квітня 2016 р. «МОЗ, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Обласна асоціація молодих медиків Тернопілля». Харків. 2016. С. 34.

59. Котелюх М.Ю. Вивчення динаміки матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Медична наука та клінічна практика 20 травня 2016р.». 2016. С. 52.

60. Котелюх М.Ю. Особливості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2-го типу. Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21-23 вересня 2016 р. С. 138-139.

61. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом. *Атеротромбоз*. №1 (2). 2009. С. 96-94.

62. Крюков Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). Самара: ООО "ИПК "Содружество, 2010. 651 с.

63. Кухарчик Г.А., Нестерова Н. Н., Павлова А. М. Использование шкалы GRACE для определения прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011. №1. С. 355-356.

64. Кухарчик Г. А. Матриксные металлопротеиназы и другие биомаркеры в определении прогноза выживаемости у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013. №2. С. 33-36.

65. Кухарчик Г.А., Политов К.Г., Нестерова Н.Н. и др. Влияние реваскуляризации миокарда на развитие хронической сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сердечная недостаточность 2008. Тезисы III конгресса. Москва, 2008. С. 50.

66. Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. Прогностическая значимость матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов оценке риска развития ремоделирования миокарда у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011. № 4. С. 67-71.
67. Липовецкий Б. М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. Диагностика, течение, профилактика. СПб. : Спецлит, 2013. 143 с.
68. Лифшиц В.М., Сидельникова В. И. Медицинские лабораторные анализы. Москва: «Триада-Х», 2003. 312 с.
69. Лупач Н.М., Хлудеева Е. А., Потапов В.Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 4. С. 71-74.
70. Мараренко О.А., Коваль Е.А., Шевцова А.И. Характер фрагментации фибронектина у больных с острыми коронарными синдромами в ранние сроки заболевания. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. № 1. С. 60-63.
71. Мергель Ò. Â. Вплив проведеного стентування в гострий перед інфарктом міокарда на перебіг серцевої недостатності у процесі відновного лікування. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4 (54). С. 94-97.
72. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [Електроний ресурс]. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140702_0455.html (дата звернення: 15.03.2015).
73. Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації

ST» [Электронный ресурс]. URL:http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html (дата звернення: 15.03.2015).

74. Островский Ю.П., Шкет А.П., Гелис Л.Г. и др. Экстренная хирургическая реваскуляризация у больных острым коронарным синдромом [Электронный ресурс]. URL:<http://www.cvsa2003.narod.ru> (дата звернення: 15.04.2015).

75. Петюнина О. В., Копица Н. П., Дегтярева О. В. Новое в использовании биомаркеров при остром коронарном синдроме. *Вісник Харківського національного університету*. 2010. Вип. № 19. С. 82-88.

76. Печерина Т. Б., Груздева О.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013. Т. 53, № 6. С. 18-24.

77. Потеряева О. Н., Русских Г. С., Некрасова М. Ф., Шевкопляс О. П. Изменение концентрации матриксных металлопротеиназ-2,7 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Фундаментальные исследования*. 2008. № 1. С. 113-114.

78. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC: пер. Таратухина Е.О. *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3 (107). С. 6-70.

79. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 : пер. Таратухина Е.О. *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 2 (118). С. 5-81.

80. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 86.

81. Рудакова Л.Е., Беляева Ю. Б., Рахматуллов Ф. К. и др. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом

2 типа. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2011. № 2 (18). С. 117-127.

82. Самура Т.А. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу – циркулюючого стромелізину-1, матриксної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда. Результати когортного дослідження. *Патологія.* 2012. №1 (24). С. 67-73.

83. Сахарный диабет Информационный бюллетень. № 312. Октябрь 2013 г. [Электронный ресурс] URL:<http://www.who.int/ru/> (дата звернення: 17.04.2015).

84. Сердечно-сосудистые заболевания Информационный бюллетень. № 317. Январь 2015 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>(дата звернення: 18.05.2015).

85. Сиволап В. Д., Михайловська Н.С. Особливості післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Запорожский медицинский журнал.* 2012. №2 (71). С. 56-59.

86. Сиволап В. Д., Кисельов С. М. Регуляція екстрацелюлярного матриксу у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії. *Патологія.* 2014. №1 (30). С. 56-58.

87. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств. *Кардиология.* 2012. № 3. С. 27-38.

88. Старостин И. В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю. А. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде. *Научно-практический медицинский журнал «Сахарный диабет».* 2013. №1. С. 19-26.

89. Стронгин Л. Г., Беляева Н. Г., Панова Е. И. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2008. №1. С.15-18.

90. Сыволап В.Д., Киселев С.М. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 6 (81). С. 43-46.
91. Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шилов А.А. и др. Прогностическая значимость шкалы SYNTAX в оценке исходов и выбора тактики реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Терапевтический архив*. 2012. № 9. С. 17-21.
92. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М и др. Сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы-9 не связана со степенью ремоделирования левого желудочка сердца после острого инфаркта миокарда. *Врач-аспирант*. 2012. № 5 (54). С. 433-437.
93. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. Київ, 2014. [Електроний ресурс]. URL: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc204138.html>(дата звернення: 12.02.2015).
94. Хірургічне лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом [Текст] / Інформаційний бюлетень. 2013. Київ. 16 с.
95. Шкала Syntax [Електроний ресурс]. URL: <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm> (дата звернення: 14.02.2015).
96. Шумаков В. А., Малиновская И. Э. и др. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 6. С. 28-32.
97. Шурыгин М.Г., Шурыгина И. А., Дремина Н. Н., Каня О. В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013. Ч. 1., № 2 (90). С. 138-141.

98. Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. *Кардиология*. 2011. № 11. С. 16-21.
99. Al-Majed N.S. et al. Metaanalysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann. intern. med.* 2011. Vol. 154, № 6. P. 401-412.
100. Adler A. I. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. *Diabet Med.* 2008. Vol. 25. P. 41-46.
101. Ahmed S. H. et al. Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 2089-2096.
102. American diabetes association standards of medical care in diabetes – 2016. *The journal of clinical and applied research and education Diabetes care*. 2016. Vol. 39. Suppl. 1. P. S60–S71.
103. Arroyo A. G., Iruela-Arispe M. L. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovascular research*. 2010. Vol. 86. P.226–235.
104. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004. Vol. 25. P. 1880-1890.
105. Blom A.S. et al. Cardiac support device modifies left ventricular geometry and myocardial structure after myocardial infarction. *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 1274-1283.
106. Bonnema D. D. et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *J Card Fail*. 2007. Vol. 13. № 7. P. 530–540.
107. Caforio Alida L.P. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 2636-2648.

108. Cardellini M. et al. TIMP3 Is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by SirT1. *Diabetes*. 2009. Vol. 58. P. 2396–2401.
109. Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2014. Vol. 46 (4). P. 517-592.
110. Ceașu M. et al. Simultaneous immunophenotypical assessment of troponin and extracellular matrix molecules in myocardium of patients with sudden cardiac death. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009. Vol. 50. № 1. P. 103-106.
111. Celik A. et al. The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction. *J Clin Med Res*. 2012. Vol.4 (1). P. 20-25.
112. Celik A. The relationship between tenascin C levels and the complexity of coronary lesion after myocardial infarction. *J of atherosclerosis and thrombosis*.– 2011. Vol. 18. P. 693 - 697.
113. Chan D., Ng L.L. Biomarkers in acute myocardial infarction *BMC Medicine*. 2010. Vol. 34. №8. [Electronic resource]. – URL: [http://: www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34](http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34) (дата звернення: 28.12.2014).
114. COMMIT Trial Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo — controlled trial. *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 1607-1621.
115. Dai F. et al. Correlation between serum MMP-2 and MMP-9 in patients with acute myocardial infarction before and after PCI. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2009. Vol. 25. P. 716-718.
116. Das S., Maiti A. Matrix metalloproteinases in subjects with type 2 diabetes mellitus: Pattern of MMP-2 and MMP-9 profile in diabetes mellitus type-2. *Patients American international journal of research in formal, Applied & Natural Sciences*. 2013. Vol. 3 (1). P. 57-60.

117. Deedwania P. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome a scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2008. Vol.117. P. 1610-1619.
118. Díaz R. et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007. Vol. 298 (20). P. 2399-2405.
119. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Acute myocardial ischemia: cellular mechanisms underlying ST segment elevation. *J Electrocardiol*. 2014. Vol. 47 (4). P. 486-90.
120. Dollery C.M., Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovascular Research*. 2006. Vol. 69. P. 625-635.
121. Donahoe S.M. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007. Vol. 298. P. 765-775.
122. Dudek D., Dziewierz A., Chyrchel B. et al. Antiplatelet treatment in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients (ISAR-REACT 2 insight). *Eur Heart J*. 2007. Vol. 9. Suppl. A. P. 2531.
123. Erer H. B. Guvenc TS, Kemik A Set al. Assessment of tenascin-C levels in ventricular noncompaction/hypertrabeculation patients: a cross-sectional study. *Echocardiography*. 2014. Vol.31. № 2. P. 203-208.
124. Fan D., Takawale A., Lee J., Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & Tissue repair*. 2012. Vol. 15. № 5. [Electronic resource]. URL: <http://www.fibrogenesis.com/content/5/1/15> (дата звернення: 28.04.2016).
125. Ferreiro J. L., Angiolillo D. J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 798-813.
126. Forte A. Role of myofibroblasts in vascular remodelling: focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovascular Research*. 2010. Vol. 88. P. 395-405.
127. Franz M., Berndt A., Altendorf-Hofmann A. et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix

- metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *European Journal of Heart Failure*. 2009. Vol.11. P.1057–1062.
128. Franz M. et al. Gene expression profiling of human extracellular matrix genes in human myocardial tissue of the right atrial auricle: differences in cardiac remodelling between ischemic and valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2010. Vol. 31. P.74.
129. Frueh J., Maimari N., Homma T., Bovens S.M. et al. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium. *Cardiovascular Research*. 2013. Vol. 99. P. 334-341.
130. Furenes EB, Arnesen H., Solheim S. et al. The profile of circulating metalloproteinases after PCI in patients with acute myocardial infarction or stable angina. *Thromb Res*. 2009. Vol. 124. P. 560-564.
131. Fujiwara T. Matsunaga T., Kameda K. et al. Nicorandil suppresses the increases in plasma level of matrix metalloproteinase activity and attenuates left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2007. Vol. 22. P. 303-309.
132. Gaber R., Ibrahim W.S., Nofal H. El-sayed, Mahran D. S. Value of serum tenascin-C in patients with acute myocardial infarction. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016. [Electronic resource]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajme.2015.09.003> (дата звернення: 22.03.2016).
133. Gerstein C. Hertzal et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *The Lancet*. 2014. Vol. 384. № 9958. P. 1936–1941.
134. Golledge J., Golledge J., Clancy P. et al. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovascular research*. 2011. Vol. 92. № 1. P. 19-28.
135. Gitte Anselm K et al. High 3-year-mortality rates in females with newly diagnosed diabetes after acute STEMI and NSTEMI in clinical practice in Germany: Results of the SWEETHEART registry. *Circulation*. 2011. P.124.
136. Jarosław G., Tomasz Dryja, Zdzisława Kornacewicz-Jachet al. A comparison of the outcome in diabetic and non-diabetic patients with prolonged ST-segment

elevation myocardial infarction subjected to primary coronary angioplasty on the basis of the Western Pomerania Database for the year 2003. *Folia Cardiol.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 486-493.

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

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

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

140. Hedström E., Aström-Olsson K., Ohlin AK. et al. Initial results of inflammatory response, matrix remodeling, and reactive oxygen species following PCI in acute ischemic myocardial injury in man. *J Invasive Cardiol.* 2011. Vol. 23. P. 371-376.

141. Hessel MH, Bleeker GB., Bax JJ., Henneman MM. et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail.* 2007. Vol. 9. № 10. P. 1058-1063.

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

143. Imanaka-Yoshida K., Yoshida T., Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec (Hoboken).* 2014. Vol. 297. № 9. P.1747-1757.

144. Imanaka-Yoshida K., Aoki H. Tenascin-C and mechanotransduction in the development and diseases of cardiovascular system. *Front Physiol.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 283.
145. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in cardiovascular tissue remodeling – from development to inflammation and repair. *Circ. J.* 2012. Vol. 76. P. 2513 - 2520.
146. Imanaka-Yoshida K., Hiroe M., Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: Multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histopathol.* 2004. Vol. 19. P. 517-525.
147. Jaffre F., Friedman AE., Hu Z., Mackman N. et al. Beta-adrenergic receptor stimulation transactivates protease-activated receptor 1 via MMP-13 in cardiac cells. *Circulation.* 2012. Vol. 125. № 24. P. 2993–3003.
148. Kelly-Cobbs Aisha I. Targets of vascular protection in acute ischemic stroke differ in type 2 diabetes. *Am J Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2013. Vol. 304. № 6. P. 806–815.
149. Koteliukh M.Yu. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of acute myocardial infarction. 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, May 14–15, 2015: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv. 2015. P. 80.
150. Koteliukh M. Yu. The study of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction. Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5 листопада 2015 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків. 2015. С. 127.
151. Koteliukh M.Yu., Martovytskyi D.V. The study of dynamics of matrix metalloproteinase-13 and tenascin C in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes. 9th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. Kharkiv National Medical University. Kharkiv. 2016. P. 348-349.

152. Koteluih M. A model for prognosis of acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus considering tenascin C content. *Georgian Med News*. 2016. Vol. 254. P. 32-37.
153. Kukuk S., Kretschmer A., Bruck H., Roth S. et al. Retroperitoneal fibrosis : Development of a biomarker profile for diagnosis and therapy monitoring. *Urologe A*. 2015. Vol. 54. № 1. P. 52-61.
154. Kuliczowski W., Urbaniak J., Hallén J., Woźniak M. et al. Matrix metalloproteinases and the activity of their tissue inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiologia Polska*. 2013. Vol. 71. № 5. P. 453-463.
155. Leong A. et al. Severe hypoglycemia as an independent coronary artery disease risk factor in diabetes patients of different vascular risk: a retrospective longitudinal cohort study. *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 336.
156. Leeuw van der Joep et al. The incremental value of fourteen novel biomarkers for the prediction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 307.
157. Lewandowski Krzysztof C., Banach E., Bieńkiewicz M., Lewiński A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. *Arch Med Sci*. 2011. № 7. C. 294-303.
158. Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report. *Texas Heart Inst. J*. 2010. Vol. 37. № 3. P. 324 – 327.
159. Lindsey M. L., Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. *Cardiovasc Ther*. 2012. Vol. 30. №1. P. 31-41.
160. Liu P., Sun M., Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006. Vol. 22. Suppl. B. P. 25-30.
161. Liu H. L., Yang Y., Yang SL., Luo JP. et al. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. *Clin Ther*. 2013. Vol. 35. P. 261-272.

162. Lopez-Rivera Esther, Lizarbe Tania R., Martínez-Moreno Mónica, López-Novoa José Miguel et al. Matrix metalloproteinase 13 mediates nitric oxide activation of endothelial cell migration. *PNAS*. 2005. Vol. 102. № 10. C. 3685-3690.
163. Ma S., Yang D., Li D., Tang B., Sun M. Cardiac extracellular matrix tenascin-C deposition during fibronectin degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 409. № 2. P. 321-327.
164. Ma Yet al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Eur J Physiol*. 2014. Vol. 466. P. 1113-1127.
165. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein Hertz C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the registry OASIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes). *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 1014-1019.
166. Melendez-Zajgla J., Pozo Luis Del, Ceballos G., Maldonado V. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4. The road less traveled. [Electronic resource] *Molecular cancer*. 2008 Vol. 85. № 7. P. 1-11. URL :<http://www.molecular-cancer.com/content/7/1/85> (дата звернення: 14.11.2016).
167. Midwood Kim S., Hussenet T., Langlois B., Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2011. Vol. 68. P. 3175-3199.
168. Milting H., Ellinghaus P., Seewald M., Cakar H. et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *Heart Lung Transplant*. 2008. Vol. 27. № 6. P. 589-596.
169. Morimoto S., Imanaka-Yoshida K., Hiramitsu S., Kato S. et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol*. 2005. Vol. 205. № 4. P. 460-467.
170. Mukherjee R., Snipes J. M., Saunders S. M., Zavadzkas J.A. et al. Discordant activation of gene promoters for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of

the metalloproteinases following myocardial infarction. *J Surg Res.* 2012. Vol. 172. №1. P.59-67.

171. Mukherjee R., Brinsa TA., Dowdy KB., Scott AA. et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *J Surg Res.* 2012. Vol. 172. №1. P.59–67.

172. Nambi V., Morrison AC., Hoogeveen RC., Coresh J. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors do not predict incident coronary artery disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Texas Heart Inst J.* 2008. Vol. 35. № 4. P. 388-394.

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

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

175. Niccoli G., Giubilato S., Di Vito L., Leo A. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *European Heart Journal.* 2013. Vol. 34. P. 729-741.

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

177. Oikonen Mervi, Wendelin-Saarenhovi M., Siitonen N., Sainio A. et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4 (TIMP4) in a population of young adults: Relations to cardiovascular risk markers and carotid artery intima-media thickness. The cardiovascular risk in young finns study. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2012. Vol. 72. №.7. P. 540-546.

178. Ozluk Ozlem Arican, Topal D., Tenekecioglu E., Peker T. et al. High tenascin-C levels cause inadequate myocardial blush grade in patients with acute myocardial infarction. *Int J ClinExp Med.* 2015. Vol. 8 (2). P. 2554-2561.

179. Phatharajaree Wannakorn, Phrommintikul A., Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2007. Vol. 23. № 9. C. 727-733.
180. Robertson L., Grip L., Mattsson Hultén L., Hulthe J. et al. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J Intern Med.* 2007. Vol. 262. P. 659-667.
181. Ross S., Gerstein HC., Eikelboom J., Anand SS. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2015. Vol. 36. P. 1454–1462.
182. Ryden L. et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary. *Europ Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 88-136.
183. Sabatine M.S., Cannon CP., Gibson CM., López-Sendón JL. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *J Am Med Assoc.* 2005. Vol. 294. P. 1224-1232.
184. Saglam M., Karakaya O., Esen AM., Barutcu I. et al. Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *Tohoku J Exp. Med.* 2006. Vol. 208. P. 117-122.
185. Sakamoto N., Hoshino Y., Misaka T., Mizukami H. et al. Serum tenascin-C level is associated with coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels.* 2014. Vol. 29. №2. P. 165-170.
186. Sato A., Hiroe M., Akiyama D., Hikita H. et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2012. Vol. 18. № 6. P. 480-486.
187. Sato A., Aonuma K., Imanaka-Yoshida K., Yoshida T. et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006. Vol. 47. P. 2319 -2325.

188. Selvin E., Lazo M., Chen Y., Shen L. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014. Vol. 130. P. 1374-1382.
189. Simionescu M., Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006. Vol. 176. P. 41-69.
190. Shah V.K., Shalia KK., Nabar A., Pawar PP. Analysis of Soluble Factors During Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevated MI. *Enliven: Clinical Cardiology and Research*. 2015. Vol. 1. Issue 1. [Electronicresource]. URL: <http://www.enlivenarchive.org/articles/analysis-of-soluble-factors-during-percutaneous-coronary-intervention-in-st-elevated-mi.html> (дата звернення: 04.05.2015).
191. Shindler D. M., Palmeri ST., Antonelli TA., Sleeper LA. et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American college of cardiology*. 2000. Vol. 36 № 3. P. 1097–1103.
192. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007. Vol. 87. №4. P. 1285-1342.
193. Syvolap V. D., Kyselov S. M. Regulation of extracellular matrix in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy. *Патологія*. 2014. №1 (30). С. 56-58.
194. Takawale A., Fan D., Basu R., Shen M. et al. Myocardial recovery from ischemia-reperfusion is compromised in the absence of tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *Circ Heart Fail*. 2014. Vol. 7. № 4. P. 652-662.
195. Taki J., Inaki A., Wakabayashi H., Matsunari I. et al. Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion. *EJNMMI Research*. 2015. Vol. 5. [Electronicresource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393400/> (дата звернення: 15.05.2015).

196. Tamaoki M., Imanaka-Yoshida K., Yokoyama K., Nishioka T. et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol.* 2005. Vol. 167. № 1. P. 71-80.
197. The European Association for the study of diabetes. *European Heart Journal.* 2015. № 36. P. 1492–1499.
198. Tuomainen A.M. Kormi I., Havulinna AS., Tervahartiala T. et al. Serum tissue-degrading proteinases and incident cardiovascular disease events. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2014. Vol. 21. №7. P. 806-812.
199. Vacek Thomas P., Rehman S., Neamtu D., Yu S. et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vascular Health and Risk Management.* 2015. Vol. 11. P. 173-183.
200. Vanhoutte D., Schellings M., Pinto Y., Heymans S. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window. *Cardiovascular Research.* 2006. Vol. 69. P. 604-613.
201. Verschuren J.J.W., Sampietro ML., Pons D., Trompet S. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 3 gene polymorphisms and the risk of target vessel revascularisation after percutaneous coronary intervention : Is there still room for determining genetic variation of MMPs for assessment of an increased risk of restenosis? *Dis Markers.* 2010. Vol. 29. P. 265-273.
202. Wilson Eric M., MoainieSina L., Baskin Julia M., Lowry Abigail S. et al. Region - and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 2857-2863.
203. Yao H. C., Han QF., Zhao AP., Yao DK. et al. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Heart Lung Circ.* 2013. Vol. 22. № 3. P. 184-187.
204. Yao Heng-Chen, Han Qian-Feng, ZhaoAi-Ping, Yao Dao-Kuo et al. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Heart, Lung and Circulation.* 2013. Vol. 22. P.184-187.

205. Yarbrough W. M., Baicu C., Mukherjee R., Laer An Van et al. Cardiac-restricted overexpression or deletion of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4: differential effects on left ventricular structure and function following pressure overload-induced hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014. Vol. 307. № 5.P. 752-761.
206. Ye Shu Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovascular Research*. 2006. Vol. 69. P. 636-645.
207. Zavadzkas J. A., Stroud RE., Bouges S., Mukherjee R. et al. Targeted overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 modifies post-myocardial infarction remodeling in mice. *Circ Res*. 2014. Vol. 114. №9. P. 1435-1445.
208. Zeymer U. Diabetes as coronary artery disease equivalent revisited. Results of the prospective REACH-registry. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. P.65.

Наукове видання

Кравчун Павло Григорович

Котелюх Марія Юрївна

**РОЛЬ СИСТЕМИ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА
ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Монографія

Підп. до друку 12.12.2017. Формат 60x84/16. Гарнітура Таймс. Друк цифровий.
Обсяг: ум.-друк. арк 5,85; обл.-вид. арк 7,25. Наклад 50 прим. Замовлення № 4/1/18.

Видавець: ФОП Мезіна В.В.
Свідоцтво серії ДК №5365 від 21.06.2017 р.
м. Харків, вул. Жон Мироносиць, 6/8
тел. +38(057)714-06-74, +38(050)976-32-87, +38(098)837-75-53
book@vdele.in.ua