

М. Ю. Котелюх

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

*Харківський національний медичний університет***Ключові слова:** інфаркт міокарда, тенасцин С, цукровий діабет 2 типу, серця дисфункція лівого шлуночка.

На сьогодні залишається дискусійним питання щодо ролі тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.

Мета роботи – побудова моделі прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням рівня тенасцину С.

Матеріали та методи. Під час дослідження обстежили 120 пацієнтів, серед них – 46 жінок (42,6%) та 74 чоловіки (57,4%). Вміст тенасцину С визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Японія), тропонін І – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Tropoin I» (ХЕМА, Москва, Російська Федерація).

Виявили, що в динаміці вміст тенасцину С на 10–14 добу знижувався у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу, порівнюючи з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу.

Встановили доцільність використання моделі з урахуванням тенасцину С з метою прогнозування розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. Об'єднання в моделі тенасцину С, креатиніну, індексу маси тіла та діастолічного артеріального тиску дає можливість підвищити специфічність до 77% в умовах високої чутливості – 89%. Це свідчить про те, що наявність цукрового діабету може асоціюватися з виснаженням тенасцинемії. Тенасцин С виявив предикторні властивості щодо розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Модель для определения прогноза развития систолической дисфункции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа с учётом содержания тенасцина С

М. Ю. Котелюх

На сегодня остаётся дискуссионным вопрос о роли тенасцина С у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы – построение модели прогноза развития систолической дисфункции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа с учётом уровня тенасцина С.

Материалы и методы. В ходе работы обследовали 120 пациентов – 46 женщин (42,6%) и 74 мужчины (57,4%). Содержание тенасцина С определяли иммуноферментным методом при помощи набора реагентов «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Япония), тропонин І – иммуноферментным методом при помощи набора реагентов «Tropoin I» (ХЕМА, Москва, Российская Федерация).

Выявлено, что в динамике содержание тенасцина С на 10–14 сутки снижалось у больных ОИМ и СД 2 типа по сравнению с больными ОИМ без СД 2 типа.

Установлена целесообразность использования модели с учётом тенасцина С с целью прогнозирования развития систолической дисфункции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа. Объединение в модели тенасцина С, креатинина, индекса массы тела и диастолического артериального давления позволит повысить специфичность до 77% в условиях высокой чувствительности – 89%. Это свидетельствует о том, что наличие сахарного диабета может ассоциироваться с истощением тенасцинемии. Тенасцин С обнаружил предикторные свойства по отношению к развитию систолической дисфункции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тенасцин С, сахарный диабет 2 типа, сердца дисфункция левого желудочка.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 10–15

A model for prognosis of development of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus taking into account tenascin C level

М. Yu. Koteliukh

The aim of the study was to elaborate a model for prediction of development of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes mellitus taking into account tenascin C level and estimation of predictive value of this indicator in AMI.

Methods and materials. 120 patients were included into the study. Tenascin C and troponin I were determined by ELISA method (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan; XEMA, Moscow, Russia). Statistical processing of the results was performed with Statistica 6.0 software. Prediction properties were evaluated by ROC-curve. The model was elaborated using reduced ejection fraction (EF) in patients with AMI, analyzing indicators of lipid, carbohydrate metabolism, age, matrix metalloproteinases, tenascin C. Stepwise logistic regression method was used to allocate four indices, which may be employed for reliable accuracy prediction, namely diastolic blood pressure (DBP), creatinine, body mass index (BMI), tenascin C.



Results: Results of the study provided evidence that type 2 diabetes mellitus is associated with decompensation impact of tenascin C in patients with AMI. The study found a correlation between tenascin C and troponin I. Patients with AMI and type 2 diabetes mellitus had association between tenascin C and troponin I – $r = -0.26$ ($p < 0.05$) and in AMI patients without type 2 DM – $r = 0.28$ ($p < 0.05$). Consideration of tenascin C, creatinine, BMI and DBP indices in one model makes it possible to increase the specificity to 77% in high sensitivity of 89%.

Conclusion. Application of the model taking into account tenascin C level can be considered to predict development of left ventricular systolic dysfunction in patients with AMI and type 2 diabetes mellitus.

Key words: Myocardial Infarction, Tenascin C, Diabetes Mellitus Type 2, Left Ventricular Dysfunction.

Zaporozhye medical journal 2016; №2 (95): 10–15

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед серцево-судинних захворювань та є головною причиною смертності в усьому світі та Україні [3,7]. Перебіг і прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є істотним чинником, що зумовлює несприятливий перебіг ІХС [2].

Нині 347 млн людей хворіють на цукровий діабет, 90% з них – на ЦД 2 типу [6]. Поширеність цукрового діабету в Україні становить 1264500 осіб. Отже, цукровий діабет 2 типу є глобальною проблемою не лише в Україні, а й світі [3,6].

Відомо, тенасцин С – позаматриксний білок, котрий відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань, а саме: регулюванні поведінки клітин і матриксної організації в ремоделюванні тканин, диференціюванні кардіоміоцитів, ангиогенезі. Тенасцин С виникає у крові при патологічних станах, таких як міокардит, інфаркт міокарда, атеросклероз, аневризма серця. Тому він може бути перспективним біомаркером для діагностики серцево-судинних захворювань. Тенасцин С ослаблює клітинну адгезію, регулює експресію та активність матриксних металопротеїназ і посилює фіброз [4].

Учені Н. С. Yao, Q. F. Han [10] дослідили прогностичне значення тенасцину С у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнем тенасцину С і фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на ІХС і хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

У дослідженні [9] проаналізовані випадки повторної госпіталізації у зв'язку з погіршенням серцевої недостатності та смертністю впродовж року. Результати свідчать: рівень тенасцину С у хворих із серцевою недостатністю був вищим у порівнянні з контрольною групою. Важливо відзначити, що рівень тенасцину С у хворих ХСН класу IV згідно з класифікацією New York Heart Association (NYHA) був вищим, порівнюючи з пацієнтами ХСН класу II, за NYHA. Рівень тенасцину С негативно корелював із фракцією викиду лівого шлуночка. З'ясовано, що підвищений рівень тенасцину С є першою ознакою для кінцевої точки – повторної госпіталізації та смертності.

Нині доведено, що вміст тенасцину С підвищується у хворих на гострий інфаркт міокарда [8,9]. Однак залишається дискусійним питання зміни тенасцину С за умов наявності ЦД 2 типу у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ).

Мета роботи

Побудувати модель прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт

міокарда та цукровий діабет 2 типу з урахуванням рівня тенасцину С.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження обстежили 120 пацієнтів, серед них – 46 жінок (42,6%) і 74 чоловіки (57,4%), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) та в першому кардіологічному відділенні Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці. Усіх пацієнтів поділили на групи: основну групу становили 60 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (31 чоловік і 29 жінок віком від 45 до 88 років); порівняльну групу – 40 хворих на ГІМ із відсутністю ЦД 2 типу (32 чоловіки й 8 жінок від 45 до 75 років). Контрольна група – 20 практично здорових осіб (11 чоловіків і 9 жінок віком 22–27 років).

Діагноз гострого інфаркту міокарда визначений згідно з наказом 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 елевациєю сегмента ST» [4] та наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST» [5].

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

Критеріями включення в дослідження є ХСН, інфаркт в анамнезі, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь.

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

Вміст тенасцину С визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Tenascin-C Large (FNIII-C)» (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Японія), тропоніну I – імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I» (ХЕМА, Москва, Російська Федерація). Імуноферментні дослідження здійснені в Центральній науково-дослідницькій біохімічній лабораторії на базі Харківського національного медичного університету.

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

Статистичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel і Statistica 6,0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами з розподілом, що близький до нормального, оцінювали за допомогою *t*-критерія Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Під час аналізу різниці частот у двох незалежних вибірках використали критерій Пірсона. Для встановлення кореляційних зв'язків використали коефіцієнт кореляції Спірмена.

Для оцінювання предикторних властивостей застосували ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [1]. Метою побудови моделі було прогнозування зниженої фракції викиду (ФВ) у хворих на гострий Q-позитивний інфаркт міокарда з ЦД 2 типу. Для побудови прогностичної моделі розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка використали метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» – подія відбулася, та «0» – у протилежному випадку. Результат підрахунку при здійсненні прогнозу потрапляє в інтервал 0–1 і може бути інтерпретований як імовірність прогнозованої події.

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

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

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

У результаті аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників із бінарною змінною фракцією викиду (ФВ < 40 – «1», ФВ ≥ 40 – «0») були розраховані коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка. При цьому застосування покрокового методу дало змогу виділити лише ті показники, котрі вірогідно пов'язані з прогнозованою величиною.

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

Після відсівання менш значущих предикторів отримали набір із 4 змінних для пацієнтів на ГІМ і ЦД 2 типу: артеріальний діастолічний тиск (АДд), тенасцин С, креатинін, індекс маси тіла (ІМТ).

Значення ймовірності, котрі перевищили 0,5 для пацієнта, відносили до групи підвищеного ризику розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка.

Результати та їх обговорення

На підставі аналізу результатів дослідження з'ясували,

що вміст тенасцину С на 1–2 добу (табл. 1) був вірогідно більшим на 34% ($p < 0,05$) у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу при порівнянні з контрольною групою. У хворих на ГІМ і ЦД 2 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 типу був на 38% меншим, порівнюючи з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Вміст тенасцину С на 10–14 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу був більший на 71% у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Зважаючи на можливий вплив тенасцину С на систему позаклітинного матриксу [4], результати дослідження свідчать, що наявність ЦД 2 типу асоціюється з виснаженням вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ.

Таблиця 1

Вміст тенасцину С і тропоніну І у хворих на гострий інфаркт міокарда з наявністю чи відсутністю цукрового діабету 2 типу

Показники, одиниці вимірювання	ГІМ з ЦД 2 типу (n=60 осіб)	ГІМ без ЦД 2 типу (n=40 осіб)	Контрольна група (n=20 осіб)
	$M \pm m$		
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
Тропонін І, нг/мл	2,75±0,79	3,95±0,66	0,19±0,68

Примітки: n – кількість осіб, яких обстежили; $M \pm m$ – 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 типу.

Виявили кореляційний зв'язок між тенасцином С і тропоніном І. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу (рис. 1) наявний негативний зв'язок між тенасцином С і тропоніном І ($r = -0,26$; $p < 0,05$), натомість у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу (рис. 2) спостерігали прямий зв'язок ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Тобто (за умов відсутності метаболічних порушень у вигляді ЦД 2 типу при ГІМ) наявність зростання тенасцинемії у відповідь на гіпертропонінемію з урахуванням позитивних ефектів на міжклітинний матрикс, можливо, свідчить про адаптивні реакції. На відміну від групи порівняння у хворих на ЦД 2 типу зворотній характер зв'язків свідчить про виснаження ефектів тенасцинемії. Результати, що отримали, не суперечать літературним даним. Згідно з науковими літературними джерелами [8,9], розвиток ГІМ асоціюється зі зростанням рівня тенасцину С.

Згідно з дизайном дослідження, ми передбачили можливість використання тенасцину С як предиктора розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу. За даними ROC-кривої, тенасцин С виявив предикторні властивості щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу при його рівні <15 нг/мл з урахуванням чутливості (72%) і специфічності (66%) (рис. 3).

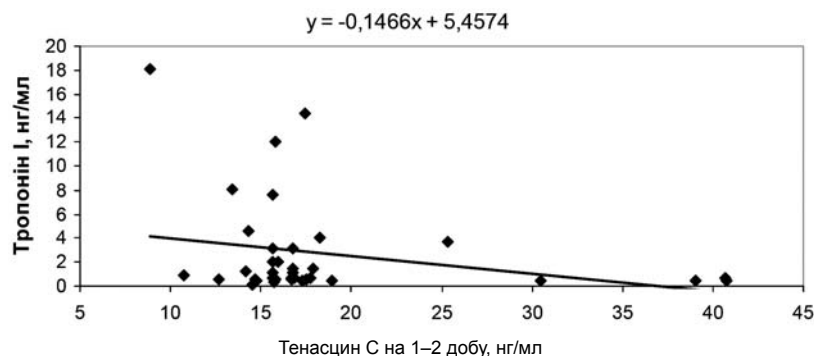


Рис. 1. Взаємозв'язок між тенасцином С і тропоніном І у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.

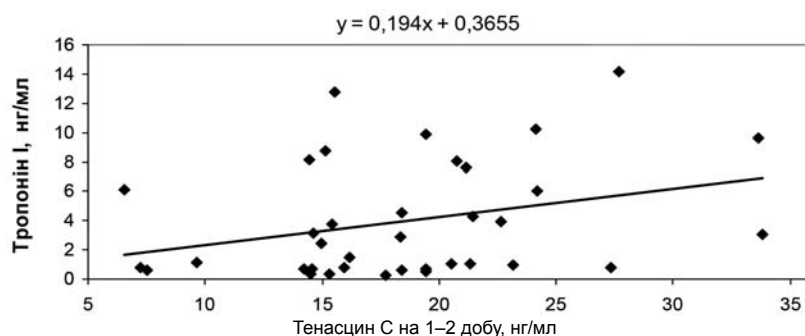


Рис. 2. Взаємозв'язок між тенасцином С і тропоніном І у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Незалежною змінною є вміст тенасцину С, залежною – бінарна змінна, що має значення «1» при ФВ<40% і «0» при ФВ≥40%.

З метою збільшення чутливості та специфічності моделі до неї залучені показники: креатинін, ІМТ, АТд. Модель отримала високу чутливість (89%) і специфічність (78%), що дає змогу використовувати її для прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу (рис. 4, табл. 2).

Формула розрахунку прогнозу зниженої ФВ у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу має вигляд:

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

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

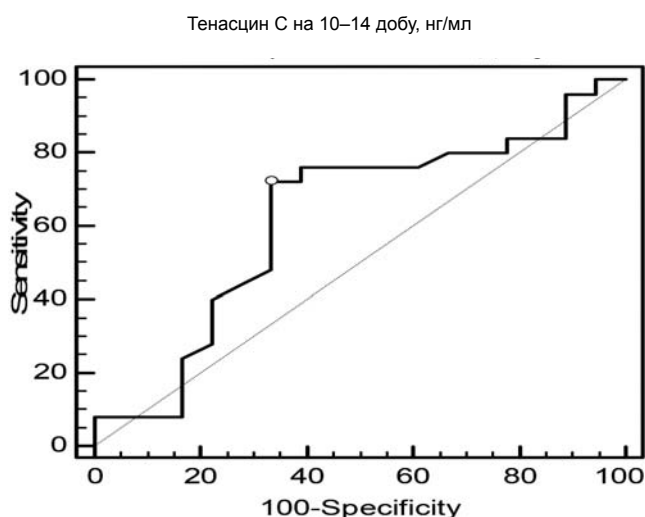


Рис. 3. Прогностична цінність тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу щодо розвитку систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка.

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

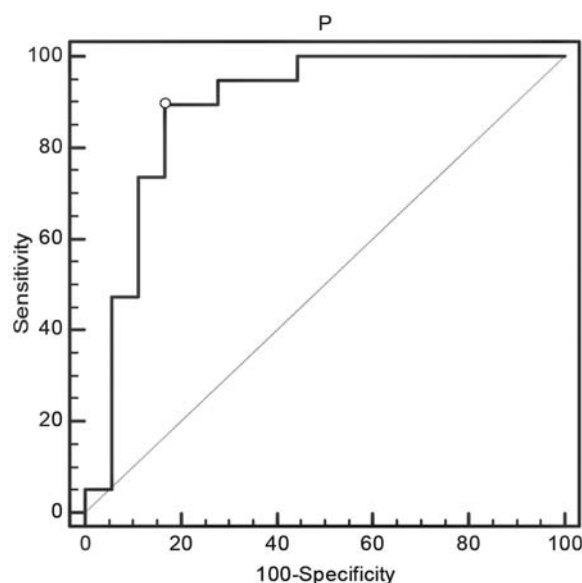


Рис. 4. Модель прогнозу розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.

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

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

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

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

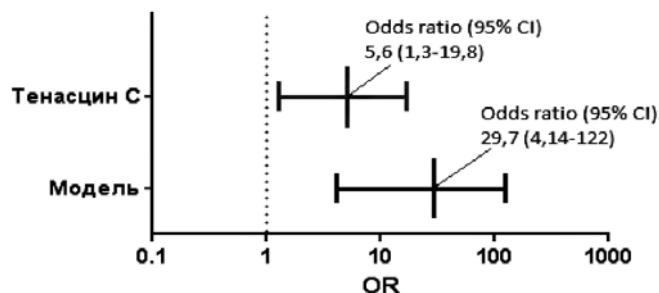


Рис. 5. Графічне зображення відношення шансів для уніваріантної та мультіваріантної моделі.

Висновки

1. Виявлений зворотній характер зв'язків між тенасцином С та тропоніном І у хворих на гострий інфаркт міокарда й цукровий діабет 2 типу, що свідчить про виснаження ефектів тенасцинемії.

2. Поєднання в моделі прогнозу систолічної дисфункції лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда концентрації тенасцину С, діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, креатиніну дало можливість отримати специфічність до 78% в умовах високої чутливості (89%).

Конфлікт інтересів: відсутній

Список літератури

1. Богомолів А.В. Технологія ROC-анализа качества диагностических медико-биологических исследований / А. В. Богомолів, Ю.А. Кукушкин // Системный анализ в медицине : материалы VII Международ. науч. конф. / под общ. ред. В.П. Колосова. – Благовещенск, 2013. – С. 7–10.
2. Васильева Е.М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) / Е.М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX. – №2. – С. 199–201.
3. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2013 році [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України // Статистичний бюлетень. – 2014. – Режим доступу: www.ukrstat.gov.ua.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевцією сегмента ST» від 02.07.14 р. №455 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140702_0455.html.
5. Наказ МОЗ України «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевції ST» від 03.07.06 р. №436 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.
6. Сахарный диабет // Информационный бюллетень. – 2013. – №312. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/>.
7. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень. – 2015. – №317. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
8. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in development and disease of blood vessels / K. Imanaka-Yoshida, T. Yoshida, S. Miyagawa-Tomita // Anat Rec (Hoboken). – 2014. – Vol. 297. – №9. – P. 1747–1757.

9. Value of serum tenascin-C in patients with acute myocardial infarction / R. Gaber, W.S. Ibrahim, H.E. Nofal, D.S. Mahranc // Alexandria Journal of Medicine. – 2015. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209050681500072X>.
10. Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure / H.C. Yao, Q.F. Han, A.P. Zhao et al. // Heart Lung Circ. – 2013. – Vol. 22. – №3. – P. 184–187.

References

1. Bogomolov, A. V., & Kukushkin, Yu. A. (2013) Tekhnologiya ROC-analiza kachestva diagnosticheskikh mediko-biologicheskikh issledovanij [The technology of the ROC-analysis of diagnostic-quality biomedical research]. *Sistemnyj analiz v medicine* Proceedings of the International Scientific Conference, V.P. Kolosov (Ed.), (p. 7–10). Blagoveshchensk. [in Russian].
2. Vasileva, E. M. (2013) Znachenie metabolicheskikh i fermentativnykh narushenij v vozniknovenii serdечно-sosudistykh oslozhnenij u bol'nykh sakharным diabetom 2 tipa (obzor) [The importance of metabolic and fermetbtal disorders in the origin of cardiovascular complications in the patients with diabetes mellitus 2 type (review)]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 20(2), 199–201. [in Russian].
3. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy (2014) *Zaklady okhorony zdorovia ta zakhvoriuvanist naselennia Ukrainy u 2013 rotsi* [Institutions of health protection and population morbidity of Ukraine in 2013]. Kyiv. Retrieved from www.ukrstat.gov.ua. [in Ukrainian].
4. (2014) *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-teknolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hostromu koronarному syndromi z elevatsiieiu sehmenta ST» vid 02.07.14 r. №455* [The order of the Ministry of health «On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in acute coronary syndrome with ST-segment elevate» from 02.07.14, №. 455]. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140702_0455.html. [in Ukrainian].



5. (2006) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym z hostryim koronarnym syndromom bez elevatsii ST» vid 03.07.06 r. №436 [The order of the Ministry of Health of Ukraine «The Protocol of rendering medical care to patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevate]. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html. [in Ukrainian].
6. (2013) Sakharnyj diabet [Diabetes]. *Informacionnyj byulleten'*, 312. Retrieved from <http://www.who.int/ru/> [in Russian].
7. (2015) Serdechno-sosudistye zabolevaniya [Cardiovascular diseases]. *Informacionnyj byulleten'*, 317. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>. [in Russian].
8. Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T., & Miyagawa-Tomita, S. (2014) Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *The Anatomical Record*, 297(9), 1747–1757. doi: 10.1002/ar.22985.
9. Gaber, R., Ibrahim, W. S., Nofalb, H. E., & Mahranc, D. S. (2015). Value of serum tenascin-C in patients with acute myocardial infarction. *Alexandria Journal of Medicine*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209050681500072X>. doi: 10.1016/j.ajme.2015.09.003.
10. Yao, H. C., Han, Q. F., Zhao, A. P., Yao, D. K., & Wang, L. X. (2013) Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Heart Lung Circulation*, 22(3), 184–187. doi: 10.1016/j.hlc.2012.10.005.

Відомості про автора:

Котелюх М. Ю., аспірант 2 року навчання каф. внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, E-mail: kmu88@ukr.net.

Сведения об авторе:

Котелюх М. Ю., аспирант 2 года обучения каф. внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, E-mail: kmu88@ukr.net.

Information about author:

Koteliukh M. Yu., Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, E-mail: kmu88@ukr.net.

Поступила в редакцию 17.02.2016 г.