

# Зв'язок макрофагінгібуючого фактора з клініко-анамнестичними показниками хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

**Мета роботи** – дослідити асоціацію між рівнем макрофагінгібуючого фактора (МІФ) та клініко-анамнестичними даними у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI), визначити фактори, що впливають на цей зв'язок.

**Матеріали та методи.** До дослідження включили 73 осіб з підтвердженим ІМ з елевацією сегмента ST та успішним відновленням кровотоку (TIMI-III), у середньому віці ( $58,37 \pm 10,34$ ) року. Вивчали клініко-анамнестичні, біохімічні показники. Рівень МІФ досліджували за допомогою імуоферментного методу (RayBio® Human MIF ELISA KIT, США). Загальну групу пацієнтів розподілили за медіанним рівнем МІФ: першу групу склали хворі з низьким або помірним МІФ ( $\leq 2582,80$  нг/мл),  $n = 36$ ; другу – з високим рівнем цитокіну ( $> 2582,80$  нг/мл),  $n = 37$ . Проводили юні- та мультіваріативний логістичний регресійний аналіз для виявлення факторів, які найбільше впливають на рівень МІФ.

**Результати та обговорення.** При порівнянні медіанних значень рівня МІФ у пацієнтів із STEMI спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ відносно контролю ( $2582,80 [1308,40-4122,20]$  та  $573,75 [397,80-1016,75]$  нг/мл відповідно;  $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію утворення МІФ внаслідок індексної події. Виявлено позитивну кореляцію між МІФ та рівнем тропоніну I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ) та лейкоцитів крові ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ). У групі хворих з високим рівнем МІФ виявлено більшу частоту ІМ передньої локалізації ( $p = 0,047$ ) та ушкодження лівої низхідної коронарної артерії ( $p = 0,016$ ), що в поєднанні з достовірно вищим рівнем тропоніну свідчить про його прямий зв'язок з розміром ІМ. Юні- та мультіваріативний логістичний регресійний аналіз показав достовірну незалежну асоціацію між передньою локалізацією ІМ та підвищеним рівнем МІФ (ВШ =  $0,2820$ ; 95% ДІ  $[0,1035-0,7680]$ ;  $p = 0,0133$ ), а також наявністю стабільної стенокардії до індексної події та більш низьким рівнем цитокіну (ВШ =  $0,2318$ ; 95% ДІ  $[0,0637-0,8438]$ ;  $p = 0,0266$ ).

**Висновки.** МІФ при STEMI залучений до процесів запалення та некрозу, його підвищення свідчить про прямий зв'язок з розмірами ІМ. Наявність стабільної стенокардії до ІМ сприяє ефекту прекодиціювання і меншому ступеню ушкодження, а також пропорційно нижчому рівню МІФ.

## Ключові слова:

STEMI, макрофагінгібуючий фактор, клініко-анамнестичні показники.



**О.В. Петюніна,  
М.П. Копиця,  
А.В. Кобець**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Петюніна Ольга В'ячеславівна**  
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А  
E-mail: o\_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції  
1 березня 2019 р.

Гострий інфаркт міокарда (ІМ) викликає вогнищеву та системну запальну відповідь. Ішемізовані та некротизовані кардіоміоцити вивільнюють прозапальні цитокіни та хемокіни, які залучають запальні клітини в ішемізовану зону, що сприяє процесу загоєння. Макрофагінгібуючий фактор (МІФ) – прозапальний цитокін, залучений у патогенез багатьох запальних станів, таких як сепсис, запальні й автоімунні захворювання та атеросклероз [1, 3, 8]. Ішемічне ураження міокарда супроводжується швидким вивільненням цитокіну в системний кровоток. Надалі МІФ сприяє експресії прозапальних медіаторів периферичними мононуклеарними кров'яними клітинами та запальній інфільтрації міокарда. Проведені нещодавно дослідження продемонст-

рували, що МІФ посилює прогресування атеросклерозу та сприяє нестабільності бляшки [2, 5, 11, 13]. У дослідженнях на моделях із залученням тварин I.I. Miller та співавт. (2012) показано про-тективний ефект МІФ протягом короткого періоду ішемії/реперфузії — розмір інфаркту був достовірно більшим у МІФ-нокаутованих мишей (генетично виведена лінія мишей з відсутнім МІФ) у порівнянні з контролем (дикий тип). У МІФ-нокаутованих мишей спостерігався посилений апоптоз та некроз кардіоміоцита, погіршення його контрактильності як *in vitro*, так і *in vivo* [7]. Недостатньо вивчено роль МІФ при ІМ з елевацією сегмента ST, фактори, що впливають на його рівень.

**Мета роботи** — дослідити асоціацію між рівнем МІФ та клініко-анамнестичними даними у хворих на ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI), визначити фактори, що впливають на цей зв'язок.

### Матеріали та методи

До дослідження залучили 257 пацієнтів із STEMI, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в період із січня 2016 р. до червня 2018 р. та відповідали критеріям включення (підтверджений STEMI, вік > 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу/черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ)) й не мали критеріїв виключення (інфаркт міокарда в анамнезі, відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча), неможливість підписати інформовану згоду). Диагноз STEMI був встановлений згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [6] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST». Реваскуляризація міокарда шляхом ангіопластики/стенування інфаркт-залежної коронарної артерії проводилась в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України. Фінальну когорту пацієнтів представили 73 особи з підтвердженням STEMI та успішним відновленням кровотоку (TIMI-III). Розподіл тактики ревааскуляризації у цій групі був таким: 43 (58,9%) пацієнтам проведено первинне ЧКВ з використанням *bare-metal coronary stent*, 30 (41,1%) — догоспітальний тромболізис із наступним ЧКВ протягом 24 год.

Дослідження проводили згідно з положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Протокол № 8 від 29.08.2016 р. Усі обстежувані отримували медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями.

Коронарну ангіографію проводили на апараті Integris Allura із застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значимих стенозів у інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оцінювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), масу міокарда (ММ) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, об'єм лівого передсердя, регургітацію на мітральному клапані.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за допомогою формули Кокрофта—Голта. Визначення тропоніну I, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПН), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) здійснювали ферментативним методом. Кров для визначення МІФ центрифугували, ізолювали сироватку, заморожували при  $-70^{\circ}\text{C}$  у пластикових пробірках та надалі визначали імуноферментним методом (RayBio® Human MIF ELISA KIT, США). Усі біохімічні показники оцінювали на момент проведення ЧКВ.

Усі біохімічні дослідження проводились в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Гіперхолестеринемію (ГХЕ) встановлювали за рівня ЗХС > 5,2 ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, та / або ТГ > 1,7 ммоль/л згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо лікування дисліпідемій (2016). Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив > 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) > 90 мм рт. ст. згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані представлені як середнє  $\pm$  стандартне від-

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів із STEMI, що включені в дослідження

Показник	Загальна група (n = 73)	Низький або помірний МІФ ( $\leq 2582,80$ нг/мл) (n = 36)	Високий МІФ ( $> 2582,80$ нг/мл) (n = 37)	$\chi^2$ ; p
Вік, роки	58,37 $\pm$ 10,34	57,44 $\pm$ 9,37	59,03 $\pm$ 11,48	0,521
Чоловіки, n (%)	53 (72,6)	24 (66,7)	29 (78,2)	1,26; p = 0,262
Жінки, n (%)	20 (27,4)	12 (33,3)	8 (21,8)	
Артеріальна гіпертензія, n (%)	51 (69,9)	28 (77,8)	23 (62,2)	2,11; p = 0,146
ЦД 2, n (%)	5 (6,8)	4 (11,1)	1 (2,7)	0,92; p = 0,338
ІМТ $> 30$ , кг/м <sup>2</sup>	26 (35,6)	15 (46,7)	11 (29,7)	1,13; p = 0,287
ГХЕ, n (%)	53 (72,6)	26 (72,2)	27 (73,0)	0,01; p = 0,943
Куріння, n (%)	49 (67,1)	23 (63,8)	26 (70,3)	0,34; p = 0,562
Стабільна стенокардія до ІМ, n (%)	22 (30,1)	15 (41,7)	7 (18,9)	4,48; p = 0,034
ШКФ, Кокрофт—Голт, мл/хв	83,22 [69,77—107,41]	85,35 [72,05—106,92]	82,14 [66,36—107,46]	0,566
ЗХ, ммоль/л	5,25 $\pm$ 1,26	5,41 $\pm$ 1,33	5,17 $\pm$ 1,21	0,425
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,30	1,06 $\pm$ 0,31	1,05 $\pm$ 0,30	0,999
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,18 $\pm$ 1,24	3,07 $\pm$ 1,43	3,32 $\pm$ 1,06	0,403
Тропонін І, нг/мл	27 [11—38]	23 [10—31]	27 [14—36]	0,043
Лейкоцити крові, $\times 10^9$ /л	10,8 [8,3—12,3]	9,8 [8,3—10,3]	11,7 [7,9—12,8]	0,011
МІФ, нг/мл	2582,80 [1308,40—4122,20]	1277,85 [556,70—1931,80]	3954,00 [3076,30—4964,30]	$< 0,001$

Примітка. ІМ — інфаркт міокарда; ІМТ — індекс маси тіла; ГХЕ — гіперхолестеринемія; ЗХ — загальний холестерин; МІФ — макрофаг-інгібуючий фактор; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ЦД 2 — цукровий діабет 2 типу; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

хилення від нормального розподілу та медіани. Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували метод Манна—Уїтні та Вальда—Вольфовиця. Ми використовували юні- та мультиваріативний логістичний регресійний аналіз для визначення факторів, які можуть впливати на рівень МІФ. Обчислювали  $\beta$ -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

До дослідження залучено 73 пацієнтів з підтвердженим ІМ з елевацією сегмента ST та відновленням кровотоку ТІМІ-III у середньому віці (58,37  $\pm$  10,34) року. При порівнянні медіанних значень рівня МІФ у пацієнтів із STEMI спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ відносно контролю (2582,80 [1308,40—4122,20] та 573,75 [397,80—1016,75] нг/мл відповідно;  $p < 0,001$ ), що свідчить про активацію утворення МІФ внаслідок індексної події. У табл. 1 представлені базові характеристики включених у дослідження пацієнтів — загальна група з відновленням кровотоку ТІМІ-III після первинної ЧКВ або тромболілізу/ЧКВ, та дві підгрупи, які були розподілені залежно від медіани: перша — 36 пацієнтів з низьким або помірним рівнем МІФ ( $\leq 2582,80$  нг/мл),

друга — 37 пацієнтів з високим рівнем МІФ ( $> 2582,80$  нг/мл).

Як видно на табл. 2, у другій групі хворих з високим показником МІФ спостерігався достовірно вищий рівень лейкоцитів крові ( $p = 0,011$ ), тропоніну І ( $p = 0,043$ ), відрізнявся рівень МІФ ( $p < 0,001$ ). Виявлено позитивну кореляцію між МІФ та рівнем тропоніну І ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ) й лейкоцитів крові ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ), що підтверджує його участь у процесах запалення та некрозу. У першій групі хворих з низьким рівнем МІФ частіше спостерігалась стабільна стенокардія до ІМ ( $p = 0,034$ ).

Як видно на табл. 2, у другій групі хворих з високим рівнем МІФ виявлено більшу частоту ІМ передньої локалізації ( $p = 0,047$ ) та ушкодження лівої низхідної коронарної артерії ( $p = 0,016$ ), що в поєднанні з достовірно вищим рівнем тропоніну свідчить про його прямий зв'язок з розміром ІМ.

Згідно з даними табл. 3, достовірних відмінностей серед показників гемодинаміки в обох групах не виявлено.

Юні- та мультиваріативний логістичний регресійний аналіз (табл. 4) показав достовірну незалежну асоціацію між передньою локалізацією ІМ та рівнем МІФ, а також наявністю стабільної стенокардії до індексної події. Можна припустити, що наявність ішемії до індексної події сприяє ефекту прекодиціювання та «звикання» міо-

Таблиця 2. Ангіографічні та клінічні показники пацієнтів із STEMI

Показник	Загальна група (n = 73)	Низький або помірний МІФ ( $\leq 2582,80$ нг/мл) (n = 36)	Високий МІФ ( $> 2582,80$ нг/мл) (n = 37)	$\chi^2$ ; p
<i>Локалізація STEMI</i>				
Передній, n (%)	39 (53,4)	15 (41,6)	24 (64,9)	3,95; p = 0,047
Задній, n (%)	32 (43,8)	19 (52,7)	13 (35,1)	2,31; p = 0,129
<i>Кількість ушкоджених коронарних артерій</i>				
Одна, n (%)	37 (50,7)	19 (52,7)	18 (48,6)	0,12; p = 0,724
Дві, n (%)	21 (28,8)	9 (25,0)	12 (32,7)	0,49; p = 0,483
Три та більше, n (%)	14 (19,2)	7 (19,4)	7 (18,9)	0,06; p = 0,810
<i>Кількість комплексних стенозів коронарних артерій</i>				
Один стеноз, n (%)	31 (42,5)	16 (44,4)	15 (40,5)	0,11; p = 0,736
Комплексне ушкодження (два і більше стенозів), n (%)	42 (56,2)	20 (52,8)	22 (59,5)	0,33; p = 0,565
<i>Ушкоджені коронарні артерії</i>				
Стовбур, n (%)	4 (5,5)	2 (3,2)	2 (5,4)	0,682
Ліва низхідна, n (%)	52 (71,2)	21 (58,3)	31 (83,8)	5,77; p = 0,016
Права, n (%)	41 (56,2)	24 (66,7)	17 (45,9)	3,18; p = 0,075
Огинаюча, n (%)	28 (38,4)	14 (38,9)	14 (37,8)	0,01; p = 0,926
<i>Ускладнення ІМ</i>				
Загальна кількість, n (%)	17 (23,3)	9 (25,0)	8 (21,6)	0,12; p = 0,949
Кілір II—III, n (%)	5 (6,8)	2 (5,6)	3 (8,1)	0,003; p = 0,513
Кілір IV, n (%)	2 (2,7)	1 (2,8)	1 (2,7)	0,0001; p = 0,747
<i>Терапія</i>				
ЧКВ, n (%)	43 (58,9)	17 (47,2)	25 (67,6)	2,31; p = 0,129
ТЛТ+ЧКВ, n (%)	30 (41,1)	19 (52,8)	12 (32,4)	3,13; p = 0,077
іАПФ/АРАІІ, n (%)	59 (80,82)	34 (94,44)	25 (67,57)	6,82; p = 0,009
$\beta$ -Блокатори, n (%)	61 (83,6)	27 (83,3)	34 (94,6)	0,052; p = 0,050
Статин, n (%)	73 (100)	36 (100)	37 (100)	—
Аспірин, n (%)	73 (100)	36 (100)	37 (100)	—
Клопідогрель, n (%)	48 (65,8)	22 (61,1)	26 (70,3)	0,68; p = 0,410
Тікагрелор, n (%)	25 (34,2)	12 (33,3)	13 (35,1)	0,03; p = 0,871
АМКР, n (%)	5 (6,8)	2 (5,6)	3 (8,1)	0,003; p = 0,513

Примітка. іАПФ — інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту; АМКР — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АРАІІ — антагоніст рецепторів до ангіотензину II.

Таблиця 3. Показники гемодинаміки у пацієнтів із STEMI, що включені в дослідження

Показник	Загальна група (n = 73)	Низький або помірний МІФ ( $\leq 2582,80$ нг/мл) (n = 36)	Високий МІФ ( $> 2582,80$ нг/мл) (n = 37)	p
САТ, мм рт. ст.	75,01 $\pm$ 13,99	72,83 $\pm$ 13,20	77,14 $\pm$ 14,57	0,297
ДАТ, мм рт. ст.	129,22 $\pm$ 19,93	131,33 $\pm$ 19,47	127,16 $\pm$ 20,43	0,363
ЧСС, за 1 хв	78,18 $\pm$ 10,35	80,08 $\pm$ 9,36	76,32 $\pm$ 11,04	0,087
КДО ЛШ, мл	133,09 $\pm$ 30,68	132,16 $\pm$ 33,33	134,00 $\pm$ 28,31	0,877
КСО ЛШ, мл	61,51 $\pm$ 24,42	59,23 $\pm$ 23,32	63,72 $\pm$ 25,57	0,477
Регургітація на мітральному клапані I—II ступеня, n (%)	38 (52,05%)	22 (61,11%)	16 (43,24%)	2,33; p = 0,127
ММЛШ, г	225,49 $\pm$ 56,48	221,48 $\pm$ 55,02	229,50 $\pm$ 58,41	0,521
ОЛП, мл	60,41 $\pm$ 19,28	59,17 $\pm$ 23,27	61,15 $\pm$ 17,42	0,681
ФВЛШ, %	52,15 $\pm$ 9,32	53,397,00	50,94 $\pm$ 11,09	0,380

Примітка. ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ — кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка; ОЛП — об'єм лівого передсердя; САТ — систолічний артеріальний тиск; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ЧСС — частота серцевих скорочень.

карда до гіпоксії. Розвиток колатеральних судин зменшує ступінь ушкодження та пропорційно знижує рівень МІФ.

У роботі L.D. Serafino та співавт. (2018) показано роль МІФ у колатералізації коронарного кровотоку у пацієнтів із STEMI та стабільною

Таблиця 4. Юні- та мультиваріативний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на рівень МІФ

Дані	$\beta$ -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p
<i>Юнівaріaтивний логістичний аналіз (<math>\chi^2 = 18,151</math>; <math>p = 0,0525</math>)</i>				
АГ в анамнезі	-0,55161	0,5760	0,1633—2,0322	0,3911
Кількість стенозів коронарних артерій	0,17230	1,1880	0,7517—1,8776	0,4606
Куріння	0,10467	1,1103	0,2857—4,3146	0,8799
Передня локалізація ІМ	-1,27899	0,2783	0,0889—0,8711	0,0280
ЗХ	-0,85457	0,4255	0,1705—1,0616	0,0670
Стать	-0,25067	0,7783	0,1708—3,5459	0,7460
ЦД 2	-0,79257	0,4527	0,0347—5,9113	0,5455
Стабільна стенокардія до ІМ	-1,13426	0,3217	0,0721—1,4347	0,1371
ХС ЛПВЩ	1,06325	2,8958	0,3656—22,9362	0,3139
ХС ЛПНЩ	0,78795	2,1989	0,8693—5,5618	0,0966
<i>Мультиваріативний логістичний аналіз (<math>\chi^2 = 10,592</math>; <math>p = 0,0050</math>)</i>				
Передня локалізація ІМ	-1,26599	0,2820	0,1035—0,7680	0,0133
Стабільна стенокардія до ІМ	-1,46197	0,2318	0,0637—0,8438	0,0266

Примітка. АГ — артеріальна гіпертензія; ІМ — інфаркт міокарда; ЗХ — загальний холестерин; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ЦД 2 — цукровий діабет 2 типу.

коронарною хворобою серця з хронічною оклюзією коронарної артерії. Наявність коронарних колатералей пом'якшує симптоми та наслідки ішемії міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При ІМ з добре розвинутою колатеральною мережею у басейні інфаркт-залежної коронарної артерії формується невеликий розмір інфаркту та спостерігається більш низька смертність у порівнянні з пацієнтами з низькою колатералізацією [10].

Отримані нами дані співвідносяться з даними W. Chan та співавт. (2013), в яких була виявлена позитивна кореляція між рівнем МІФ та розмірами ІМ, камер серця та негативна з ФВЛШ, що визначені на 3-й день та 3-й місяць після індексної події [2]. У нашому дослідженні ушкодження лівої низхідної коронарної артерії в групі з рівнем МІФ вище медіани свідчить про більш тяжку ішемію та наступний некроз передньої стінки лівого шлуночка. Нao Yan та співавт. (2015) стверджують, що рівень МІФ є незалежним предиктором розвитку комплексного коронарного стенозу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. За їх даними, рівень макрофагінгібуючого фактора був вищим у тих, хто мав два та більше стенозів, ніж один. Ці знахідки підтверджували взаємозв'язок між активацією МІФ та нестабільністю атеросклеротичної бляшки [12]. У своїй роботі I.I. Muller та співавт. (2012) показали, що підвищені рівні МІФ виявлено в пацієнтів з ангіографічно підтвердженим розривом атеросклеротичної бляшки. Цей факт свідчить, що динаміка рівня макрофагінгібуючого фактора може відображати розвиток бляшки та її стабільності [8]. Таким чином, МІФ може бути раннім маркером дестабілізації для виявлення нестабільності бляшки при гострому

коронарному синдромі. Позитивний кореляційний зв'язок між МІФ та рівнем лейкоцитів крові як маркерів запалення, отриманий у нашій роботі, свідчить про залучення запальної відповіді на розвиток STEMI. X. Deng та співавт. (2018) виявили, що підвищений рівень МІФ тісно асоціювався з неповною резолуцією сегмента ST після реперфузії, що робить його сурогатним маркером та можливим медіатором ішемічно-реперфузійного запалення та ушкодження [4]. T. Rassaf та співавт. (2018) узагальнили експериментальні дані та дійшли висновку, що МІФ у майбутньому можна кваліфікувати як терапевтичну ціль для оцінки ішемії/реперфузії при ІМ [9].

Позитивний кореляційний зв'язок між МІФ та рівнем лейкоцитів крові свідчить про залучення запальної відповіді на розвиток STEMI. Можна припустити, що наявність ішемії до індексної події сприяє ефекту прекодиціювання та «звикання» міокарда до гіпоксії. Розвиток колатеральних судин зменшує ступінь ушкодження та пропорційно знижує рівень МІФ.

### Висновки

1. МІФ при STEMI залучений до процесів запалення та некрозу, його підвищення свідчить про прямий зв'язок з розмірами ІМ.

2. Наявність стабільної стенокардії до ІМ сприяє ефекту прекодиціювання і меншому ступеню ушкодження, а також пропорційно нижчому рівню МІФ.

**Перспективи розвитку** передбачають визначення прогностичної ролі МІФ у розвитку несприятливого перебігу після перенесеного STEMI, використання мультимаркерної моделі прогнозування з залученням МІФ.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** розробка ідеї, планування бази даних, статистична обробка даних, розробка висновків — О.В. Петюніна; критичне рецензування, перспективи розвитку — М.П. Копиця; складання бази даних, клінічна оцінка хворих — А.В. Кобець.

## Список літератури

- Bloom J., Sun S., Al-Abed Y. MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development // *Expert. Opin. Ther. Targets.*— 2016.— Vol. 20 (12).— P. 1463—1475. doi:10.1080/14728222.2016.1251582.
- Chan W., White D.A., Wang X.Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor for the early prediction of infarct size // *J. Am. Heart Assoc.*— 2013.— Vol. 2.— P. e000226. doi: 10.1161/JAHA.113.000226.
- Dayawansa N.H., Gao X.M., White D.A. et al. Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings // *Clin. Sci. Lond.*— 2014.— Vol. 127.— P. 149—161. doi: 10.1042/CS20130828.
- Deng X., Wang X., Zhang Y. et al. Higher macrophage migration inhibitory factor levels identify reperfusion inefficiency in patients with acute myocardial infarction // *JACC.*— 2018.— Vol. 71 (113).— P. 62.
- Fan F., Fang L., Moore X.L. et al. Plasma macrophage migration inhibitor factor is elevated in response to myocardial ischemia // *J. Am. Heart Assoc.*— 2016.— Vol. 5 (7).— P. e003128. doi: 10.1161/JAHA.115.003128.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39.— P. 119—177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Miller E.J., Li J., Leng L. et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart // *Nature.*— 2008.— Vol. 451.— P. 578—582. doi: 10.1038/nature06504.
- Müller I.L., Müller K.A., Schönleber H. et al. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response // *PLoS One.*— 2012.— Vol. 7 (6).— P. e38376. doi:10.1371/journal.pone.0038376.
- Rassaf T., Weber C., Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.*— 2014.— Vol. 102.— P. 321—328. doi: 10.1093/cvr/cvu071.
- Serafino L., Bartunek J., Heyndrickx G. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries // *Int. J. Cardiol.*— 2018.— Vol. 262.— P. 14—19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
- White D.A., Fang L., Chan W. et al. Pro-inflammatory action of MIF in acute myocardial infarction via activation of peripheral blood mononuclear cells // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8 (10).— P. e76206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076206>.
- Yan Hao, Shao-Lei Yi, Jing-Quan Zhong Serum. Macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.*— 2015.— Vol. 19 (10).— P. 1—5. doi:10.1089/gtmb.2015.0113.
- Yu C.M., Lau C.P., Lai K.W. et al. Elevation of plasma level of macrophage migration inhibitory factor in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 88.— P. 774—777.

## О.В. Петюніна, Н.П. Копица, А.В. Кобець

ГУ «Национальний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

### Связь макрофагингибирующего фактора с клинико-анамнестическими показателями больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

**Цель работы** — изучить ассоциацию между уровнем макрофагингибирующего фактора (МИФ) и клинико-анамнестическими данными у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST (STEMI), выявить факторы, которые влияют на эту связь.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 73 пациента с подтвержденным диагнозом STEMI и успешным восстановлением (TIMI-III), в среднем возрасте ( $58,37 \pm 10,34$ ) года. Изучали клинико-анамнестические и биохимические показатели. Уровень МИФ изучали иммуноферментным методом (RayBio® Human MIF ELISA KIT, США). Общую группу пациентов разделили по медианному уровню МИФ: первую группу составили больные с низким или умеренным снижением МИФ ( $\leq 2582,80$  нг/мл),  $n = 36$ ; вторую — с высоким уровнем цитокина ( $> 2582,80$  нг/мл),  $n = 37$ . Проводили юни- и мультивариативный логистический регрессионный анализ для выявления факторов, наиболее существенно влияющих на уровень МИФ.

**Результаты и обсуждение.** При сравнении медианных значений уровня МИФ у пациентов со STEMI выявили статистически значимое повышение концентрации цитокина относительно контроля ( $2582,80 [1308,40—4122,20]$  и  $573,75 [397,80—1016,75]$  нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об активации образования МИФ вследствие индексного события. Выявлена позитивная корреляция между МИФ и уровнем тропонина I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ) и лейкоцитов крови ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ). В группе больных с высоким уровнем МИФ выявлена большая частота ИМ передней локализации ( $p = 0,047$ ) и повреждение передней левой нисходящей артерии ( $p = 0,016$ ), что в сочетании с достоверно более высоким уровнем тропонина свидетельствует о его прямой связи с размером ИМ. Юни- и мультивариативный логистический регрессионный анализ показал достоверную независимую ассоциацию между передней локализацией ИМ и повышенным уровнем МИФ (ОШ = 0,2820; 95% ДИ [0,1035—0,7680];  $p = 0,0133$ ), а также наличием стабильной стенокардии до индексного события и более низким уровнем цитокина (ОШ = 0,2318; 95% ДИ [0,0637—0,8438];  $p = 0,0266$ ).

**Выводы.** МИФ при STEMI вовлечен в процессы воспаления и некроза, его повышение свидетельствует о прямой связи с размерами ИМ. Наличие стабильной стенокардии до ИМ способствует эффекту прекондиционирования и меньшей степени поражения, а также пропорционально более низкому уровню МИФ.

**Ключевые слова:** STEMI, макрофагингибирующий фактор, клинико-анамнестические показатели.

**O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, A.V. Kobets**

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The relationship of macrophage migration inhibitory factor with clinical and anamnestic parameters in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

**Objective** – to investigate the association between levels of the macrophage migration inhibitory factor (MIF) and the clinical and anamnestic parameters in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and to determine the factors, affecting this relationship.

**Materials and methods.** The study involved 73 patients with previous confirmed STEMI and successful recovery of blood flow (TIMI-III). The mean patients' age was  $(58.37 \pm 10.34)$  years. Clinical, anamnestic and biochemical indicators were determined. The level of MIF was studied using the enzyme linked immunoassay method (RayBio® Human MIF ELISA KIT, USA). The general group of patients was divided by the median MIF level: the first group consisted of patients with low or moderate MIF ( $\leq 2582.80$  ng/ml),  $n = 36$ , the second group consisted of patients with high levels of this cytokine ( $> 2582.80$  ng/ml),  $n = 37$ . Mono- and multivariate regression analysis was carried out to identify factors, that mostly significantly affected the MIF levels.

**Results and discussion.** The comparison of median values of the MIF levels in STEMI patients revealed the significant increase in MIF levels vs the control group (2582.80 [1308.40–4122.20] and 573.75 [397.80–1016.75] ng/ml,  $p < 0.001$ ), that confirmed activation of the MIF formation because of the index event. Positive correlation was determined between the MIF levels, levels of troponin I ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.045$ ) and blood leukocytes ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.039$ ). Anterior myocardial infarction ( $p = 0.047$ ) and injury of left anterior descending artery ( $p = 0.016$ ) were detected more frequently in the group of patients with high MIF levels, that indicates its directly connection with the size of the myocardial infarction in combination with significantly higher troponin level. Multivariate and univariate logistic analysis showed the reliable independent association between the anterior localization of the MI and the elevated MIF level (OR = 0.2282, 95 % CI [0.1035–0.7680],  $p = 0.0133$ ), as well as the presence of stable angina to the index event and the lower level of cytokine (OR = 0.2318, 95 % CI [0.0637–0.8438],  $p = 0.0266$ ).

**Conclusions.** The macrophage migration inhibitory factor at STEMI is involved in the processes of inflammation and necrosis, its increase indicates the direct relationship with the myocardial infarction extension. The presence of stable angina prior the myocardial infarction promotes the pre-conditioning effect and a lower degree of damage, and proportionally lower MIF levels.

**Key words:** STEMI, macrophage inhibitory factor, clinical and anamnestic indicators.