

УДК 616.127-005.8-037:616.126-31:612.112.3

*О.В. Петюніна*

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

### **РОЛЬ МАКРОФАГІНГІБУЮЧОГО ФАКТОРА У ПРОГНОЗУВАННІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST**

Вивчали роль макрофагінгібуючого фактора у прогнозуванні розвитку несприятливого післяінфарктного ремоделювання у 73 хворих з підтвердженим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) та успішним відновленням кровотоку (TIMI-III) у середньому віці ( $58,37 \pm 10,34$ ) року. Вивчали клініко-анамнестичні й біохімічні показники. Рівень макрофагінгібуючого фактора в сироватці крові досліджували імуноферментним методом. Усіх пацієнтів розподілили за медіанним рівнем макрофагінгібуючого фактора на дві групи: перша – 36 хворих із низьким або помірним рівнем ( $\leq 2582,80$  нг/мл), друга – 37 пацієнтів із високим рівнем цитокіну ( $> 2582,80$  нг/мл). Контрольна група – 20 практично здорових осіб. Через 6 місяців спостереження пацієнтів запрошували на повторне обстеження. Несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка вважали збільшення його кінцево-діастолічного об'єму більш ніж на 10 %. У пацієнтів зі STEMI спостерігали статистично значуще підвищення медіанного рівня макрофагінгібуючого фактора 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 макрофагінгібуючого фактора внаслідок індексної події. Виявлено позитивну кореляцію між рівнями макрофагінгібуючого фактора та тропоніну I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ), кількістю лейкоцитів крові ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ). За допомогою ROC-аналізу виявлено cut-off рівень макрофагінгібуючого фактора  $\geq 2644,5$  нг/мл (площа під кривою – 0,736, чутливість – 72,7 % та специфічність – 81,8 %; 95 % довірчий інтервал – 0,515–0,956,  $p = 0,0362$ ), за яким відокремлено пацієнтів, у котрих буде розвиватись несприятливе ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців спостереження, що може впливати на перебіг захворювання та прогноз. Позитивна кореляція між рівнями макрофагінгібуючого фактора та тропоніну I і кількістю лейкоцитів крові підтверджує його участь у процесах запалення й некрозу. Рівень макрофагінгібуючого фактора можна використовувати для прогнозування несприятливого ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців спостереження після STEMI.

**Ключові слова:** STEMI, макрофагінгібуючий фактор, ремоделювання лівого шлуночка.

#### **Вступ**

Одним із важливих патогенетичних механізмів захисної реакції міокарда у відповідь на гострий інфаркт міокарда є активація неспецифічного імунзапалення, у яку залучені клітини імунної системи, каскад цитокінів та вільні радикали. Крім того, ряд факторів

справляє дію на трансформацію адаптивного характеру реакції в деструктивний. Через незбалансовану експресію медіаторів запалення, тобто їхню недостатню або надлишкову активацію, відбувається негативний вплив на загоєння інфаркту, формування рубця, структурно-функціональне відновлення міокарда та

© О.В. Петюніна, 2018

перебіг післяінфарктного періоду. Одним із факторів імунозапалення є такий, що інгібує міграцію макрофагів (МІФ), є плейотропним цитокином із запальною хемокінопоподібною активністю та діє як регулятор запалення і медіатор уродженого та набутого імунітету. Макрофагінгібуючий фактор є мультифункціональним цитокином, крім імунорегуляторних функцій йому притаманні властивості гормону, ферменту, регулятора неоангіогенезу і васкулогенезу, гомеостазу глюкози. Він утворюється та знаходиться у преформованому стані у клітинах імунної системи (макрофагах, моноцитах, Т-лімфоцитах та ендотелії), а також у структурах міокарда (кардіоміоцитах і фібробластах). Макрофагінгібуючий фактор, що знаходиться в середині клітини, зокрема в кардіоміоциті, швидко вивільнюється як наслідок впливу гіпоксії, HIF-1 $\alpha$ , цитокінів, оксидативного стресу та ендотоксинів [1]. У експериментальних і клінічних дослідженнях установлено підвищення сироваткового рівня МІФ при атеросклерозі, гострому коронарному синдромі та гострому інфаркті міокарда. Рівень МІФ підвищувався на всіх стадіях формування атеросклеротичної бляшки, особливо за її дестабілізації, що дозволило вважати його потенційним біомаркером, який відображає тяжкість коронарного ушкодження [2]. Безсумнівно, стан коронарних судин є одним із джерел підвищення експресії МІФ при гострому інфаркті міокарда. Водночас гострий некроз міокарда призводить до вивільнення МІФ з кардіальних клітинних структур, при цьому виключно особливістю участі МІФ у патогенезі гострого інфаркту міокарда є двофазність, яку D.A. White et al. обговорюють як 1-шу та 2-гу хвили дії МІФ, T. Rassaf et al. – як кардіопротективний і кардіодепресивний ефекти, N.H. Dayawansa et al. – як сигнальний шлях активації МІФ у кардіоміоциті та імунних клітинах [3–5].

Кардіопротективний період дії МІФ короткочасний, вивільнення його з ішемізованого міокарда супроводжується активацією MAPK, посиленням захвату глюкози, пригніченням оксидативного стресу, інгібуванням апоптозу, S-нітрозилуванням МІФ з утворенням SNO-МІФ, розвитком колатералей нижче коронарної оклюзії, які спрямовані на відграничення зони інфаркту. Другий період, кардіодепресивний, пов'язаний із втручанням запальних клітин

у зону ушкодження, є домінантним для перебігу інфаркту міокарда та післяінфарктного періоду [6, 7].

Залишається недостатньо вивченою роль змін рівня МІФ при гострому інфаркті міокарда в подальшому ремодельованні міокарда та прогнозі післяінфарктного періоду.

**Метою** дослідження є вивчення ролі макрофагінгібуючого фактора у прогнозуванні розвитку несприятливого післяінфарктного ремодельовання у хворих, що перенесли STEMI.

#### **Матеріал і методи**

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда», номер державного реєстру 0117U003028.

До дослідження залучили 257 пацієнтів зі STEMI, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом періоду з січня 2016 року до червня 2018 року, які відповідали критеріям включення (підтверджений STEMI, вік > 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу / черезшкірного коронарного втручання) та не мали критеріїв виключення, таких як: 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 та кровотеча), неможливість підписати інформовану згоду. Діагноз STEMI був установлений відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) та Наказу МОЗ України від 02.07.14 № 455 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [8, 9]. Реваскуляризацію міокарда шляхом ангіопластики / стентування інфаркт-залежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України. Фінальну когорту пацієнтів представили 73 особи з підтвердженим STEMI та успішним відновленням кровотоку (TIMI-III) у середньому віці (58,37 $\pm$ 10,34) року. Розподіл тактики реваскуляризації у цій групі був та-

ким: 43 (58,9 %) пацієнтам проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із використанням bare-metal coronary stent, 30 (41,1 %) – догоспітальний тромболізис з подальшим ЧКВ протягом 24 годин. 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 від 29.08.16 № 8). Усі обстежені отримували медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями.

Коронарну ангиографію проводили на апараті «Integrus Allura» (Нідерланди) із застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значущих стенозів в 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 (Японія), 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.

Кров для визначення рівня МІФ центрифугували, ізолювали сироватку, заморожували при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  у пластикових пробірках та в подальшому визначали імуноферментним методом (RayBio® Human MIF ELISA KIT, США). Усі біохімічні показники оцінювали на момент проведення ЧКВ. Усі біохімічні дослідження проводили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Через 6 місяців спостереження пацієнтів запрошували в дослідницький центр для повторного обстеження. Несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка вважали збільшення КДО ЛШ більш ніж на 10 %.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані подано як середнє  $\pm$  стандартне відхилення від нормального розподілу та медіани. Для оцінювання міжгрупових кількісних відмінностей застосовували методи Манна-Уїтні та Вальда-Вольфовиця. Ми використо-

ували юні- та мультиваріативний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, які можуть впливати на рівень МІФ у сироватці крові. Обчислювали  $\beta$ -коефіцієнт, стандартні похибки, відношення шансів, 95 % довірчий інтервал для кожного фактора. ROC-аналіз використовували для визначення cut-off точки МІФ, завдяки якій прогнозували несприятливе ремоделювання лівого шлуночка. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

#### Результати досліджень

До дослідження залучено 73 хворих на STEMI з відновленням кровотоку ТІМІ-III у середньому віці ( $58,37 \pm 10,34$ ) року. При порівнянні медіанних значень рівня МІФ у пацієнтів зі STEMI спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ у сироватці крові 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 унаслідок індексної події. Базові характеристики включених у дослідження пацієнтів: загальної групи з відновленням кровотоку ТІМІ-III після первинної ЧКВ або тромболізу / ЧКВ та двох груп, що розрізнялися за медіаною рівня МІФ: перша – 36 пацієнтів з низьким або помірним рівнем МІФ ( $\leq 2582,80$  нг/мл) та друга – 37 пацієнтів з високим його рівнем ( $> 2582,80$  нг/мл) – подано в *табл. 1*.

Як видно з даних *табл. 1*, у хворих з високим показником МІФ спостерігався достовірно вищий рівень лейкоцитів крові ( $p = 0,011$ ) та тропоніну I ( $p = 0,043$ ). Виявлено позитивну кореляцію між рівнями МІФ та тропоніну I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ) і лейкоцитів крові ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ), що підтверджує його участь у процесах запалення та некрозу. У другій групі хворих з високим рівнем МІФ виявлено більшу частоту інфаркту міокарда передньої локалізації ( $p = 0,047$ ) та ушкодження лівої нисхідної коронарної артерії ( $p = 0,016$ ), що в поєднанні з достовірно вищим рівнем тропоніну I свідчить про прямий зв'язок сироваткового рівня МІФ із розміром інфаркту міокарда.

Згідно з даними *табл. 2*, у пацієнтів другої групи через 6 місяців спостереження виявлено достовірне збільшення показника КДО ЛШ ( $p = 0,047$ ). Зміни КДО ЛШ у хворих першої групи мали лише тенденцію до збільшення ( $p = 0,066$ ).

Таблиця 1. Ангіографічні і клінічні показники пацієнтів STEMI

Показник	Група обстежених			$\chi^2$ , p
	загальна (n=73)	перша (n=36)	друга (n=37)	
<b>Локалізація STEMI, абс. (%)</b>				
передній	39 (53,4)	15 (41,6)	24 (64,9)	3,95 p=0,047
задній	32 (43,8)	19 (52,7)	13 (35,1)	2,31 p=0,129
<b>Кількість ушкоджених коронарних артерій, абс. (%)</b>				
одна	37 (50,7)	19 (52,7)	18 (48,6)	0,12 p=0,724
дві	21 (28,8)	9 (25,0)	12 (32,7)	0,49 p=0,483
три та більше	14 (19,2)	7 (19,4)	7 (18,9)	0,06 p=0,810
<b>Кількість комплексних стенозів коронарних артерій, абс. (%)</b>				
один стеноз	31 (42,5)	16 (44,4)	15 (40,5)	0,11 p=0,736
комплексне ушкодження (два стенози і більше)	42 (56,2)	20 (52,8)	22 (59,5)	0,33 p=0,565
<b>Ушкоджені коронарні артерії, абс. (%)</b>				
стовбур	4 (5,5)	2 (3,2)	2 (5,4)	0,682
ліва нисхідна	52 (71,2)	21 (58,3)	31 (83,8)	5,77 p=0,016
права	41 (56,2)	24 (66,7)	17 (45,9)	3,18 p=0,075
огинаяча	28 (38,4)	14 (38,9)	14 (37,8)	0,01 p=0,926
<b>Ускладнення інфаркту міокарда, абс. (%)</b>				
всього	17 (23,3)	9 (25,0)	8 (21,6)	0,12 p=0,949
Killip II–III	5 (6,8)	2 (5,6)	3 (8,1)	0,003 p=0,513
Killip IV	2 (2,7)	1 (2,8)	1 (2,7)	0,0001 p=0,747
<b>Біохімічні показники</b>				
Тропонін I, нг/мл	27 [11–38]	23 [10–31]	27 [14–36]	0,043
Лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$	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 [076,30–4964,30]	<0,001
<b>Терапія, абс. (%)</b>				
ЧКВ	43 (58,9)	17 (47,2)	25 (67,6)	2,31 p=0,129
ТЛТ + ЧКВ	30 (41,1)	19 (52,8)	12 (32,4)	3,13 p=0,077
іАПФ / АРАII	59 (80,82)	34 (94,44)	25 (67,57)	6,82 p=0,009
$\beta$ -блокатори	61 (83,6)	27 (83,3)	34 (94,6)	0,052 p=0,050
Статин	73 (100)	36 (100)	37 (100)	–
Аспірин	73 (100)	36 (100)	37 (100)	–
Клопідогрель	48 (65,8)	22 (61,1)	26 (70,3)	0,68 p=0,410
Тікагрелор	25 (34,2)	12 (33,3)	13 (35,1)	0,03 p=0,871
АМКР	5 (6,8)	2 (5,6)	3 (8,1)	0,003 p=0,513

*Примітка.* іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АРАII – антагоніст рецепторів до ангіотензину II.

ROC-аналіз було проведено для виявлення рівня МіФ, що прогнозує несприятливе ремоделювання через 6 місяців спостереження за хворими, котрі перенесли STEMI. Виявлено cut-off рівень МіФ  $\geq 2644,5$  нг/мл (площа під кривою – 0,736, чутливість – 72,7 % та специфічність – 81,8 %; 95 % довірчий інтервал – 0,515–0,956,  $p=0,0362$ ), який відокремлює пацієнтів, у котрих буде розвиватись несприятливе ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців спостереження, що може впливати на перебіг захворювання та прогноз (рисунки).

#### Обговорення результатів

У роботі L.D. Serafino et al. показано роль МіФ у колатералізації коронарного кровотоку

в пацієнтів зі STEMI та стабільною коронарною хворобою серця з хронічною оклюзією коронарної артерії. Наявність коронарних колатералей пом'якшує симптоми й наслідки ішемії міокарда в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При інфаркті міокарда з добре розвинутою колатеральною мережею в басейні інфаркт-залежної коронарної артерії формується невеликий розмір інфаркту та спостерігається нижча смертність, ніж у пацієнтів з низькою колатералізацією [10].

Отримані нами дані співвідносяться з даними W. Chan et al., якими було виявлено позитивну кореляцію між рівнем МіФ та розмірами інфаркту міокарда, камер серця та не-

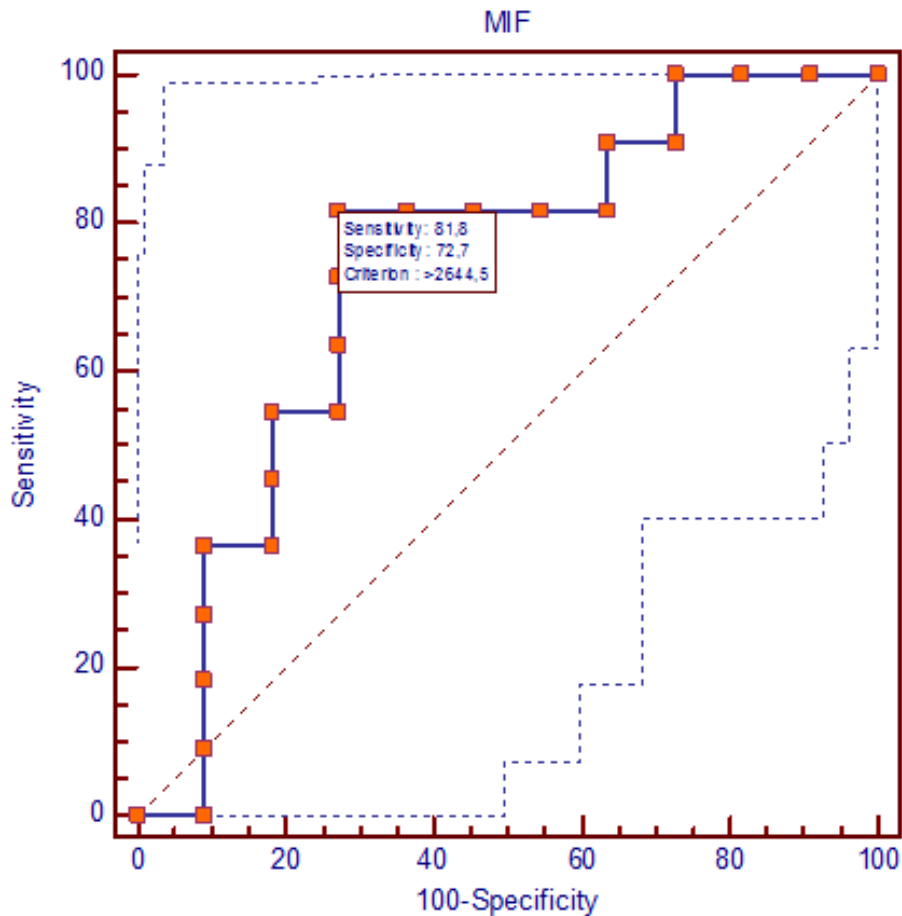
Таблиця 2. Показники гемодинаміки в пацієнтів у гострому періоді STEMI та через 6 місяців спостереження

Показник	Термін обстеження	Група обстежених			p
		загальна (n=73)	перша (n=36)	друга (n=37)	
САТ, мм рт. ст.	1	129,22±19,93	131,33±19,47	127,16±20,43	0,363
	2	133,96±16,48	134,29±17,42	129,00±15,06	0,169
	p	0,120	0,499	0,662	
ДАТ, мм рт. ст.	1	78,18±10,35	80,08±9,36	76,32±11,04	0,087
	2	80,50±10,13	80,71±9,32	80,00±11,56	0,774
	p	0,173	0,776		
ЧСС, уд./хв	1	75,01±13,99	72,83±13,20	77,14±14,57	0,297
	2	71,71±11,57	68,29±10,36	72,53±13,03	0,129
	p	0,123	0,109	0,156	
КДО ЛШ, мл	1	133,09±30,68	132,16±33,33	134,00±28,31	0,877
	2	139,43±21,92	119,41±23,75	143,88±26,59	0,006
	p	0,153	0,066	0,047	
КСО ЛШ, мл	1	61,51±24,42	59,23±23,32	63,72±25,57	0,477
	2	68,79±34,22	61,30±18,53	69,25±21,05	0,092
	p	0,141	0,678	0,313	
Регургітація на мітральному клапані I-II ступенів, n (%)	1	38 (52,05)	22 (61,11)	16 (43,24)	p=0,131
	2	41 (56,2%)	23(63,9%)	18 (48,6%)	0,192
	p	0,616	0,800	0,647	
ММ ЛШ, г	1	225,49±56,48	221,48±55,02	229,50±58,41	0,521
	2	227,51±38,42	223,87±41,56	231,41±36,84	0,415
	p	0,801	0,836	0,867	
ОЛП, мл	1	60,41±19,28	59,17±23,27	61,15±17,42	0,681
	2	61,12±20,37	60,32±19,48	62,52±21,54	0,649
	p	0,829	0,821	0,764	
ФВ ЛШ, %	1	52,15±9,32	53,39±7,00	50,94±11,09	0,380
	2	53,25±10,10	55,24±6,97	54,84±11,60	0,859
	p	0,495	0,265	0,144	
Проба 6-хвилинної ходьби	2	428,4±100,6	446,3±64,6	416,5±120,1	0,193

*Примітка.* 1 – у гострому періоді; 2 – через 6 місяців спостереження; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ОЛП – об'єм лівого передсердя; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

гативну – із ФВ ЛШ, що визначені на 3-й день та 3-й місяць після індексної події [11]. У нашому дослідженні ушкодження лівої нисхідної коронарної артерії в групі пацієнтів із рівнем МІФ вище медіани свідчить про більш тяжку ішемію та подальший некроз передньої стінки лівого шлуночка. Yan Nao et al. стверджують, що рівень МІФ є незалежним предиктором розвитку комплексного коронарного стенозу в пацієнтів з гострим коронарним синдромом. За їхніми даними, рівень макрофагінгуючого фактора був вищим у тих, хто мав два стенози та більше, ніж один. Ці знахідки підтверджували взаємозв'язок між активацією МІФ та нестабільністю атеросклеротичної бляшки

[12]. У роботі I.I. Muller et al. показано, що підвищені рівні МІФ виявлено в пацієнтів з ангіографічно підтвердженим розривом атеросклеротичної бляшки. Цей факт свідчить про те, що динаміка рівня макрофагінгуючого фактора може відображати розвиток бляшки та її стабільності [13]. Таким чином, МІФ може бути раннім маркером дестабілізації для виявлення нестабільності бляшки при гострому коронарному синдромі. Позитивний кореляційний зв'язок між рівнями МІФ та лейкоцитів крові як маркерів запалення, отриманий у нашій роботі, свідчить про залучення запальної відповіді в розвиток STEMI. X. Deng et al. виявили, що підвищений рівень МІФ жорстко



ROC-крива здатності сироваткового МІФ передбачати несприятливе ремоделювання лівого шлуночка протягом 6-місячного періоду спостереження

асоціювався з неповною резольуцією сегмента ST після реперфузії. Це робить його сурогатним маркером та можливим медіатором ішемічно-реперфузійного запалення й ушкодження [14]. Т. Rassaf et al. узагальнили експериментальні дані та дійшли висновку, що МІФ у майбутньому можна кваліфікувати як терапевтичну ціль для оцінювання ішемії / реперфузії за інфаркту міокарда [4].

У дослідженні виявлено, що рівень МІФ асоціюється з несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка після STEMI та його cut-off прогностична точка знаходиться вище медіанного значення. Р. Luedike et al. продемонстрували асоціації МІФ з клінічними подіями через 180 днів спостереження за пацієнтами з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка – виявлено достовірні кореляції між рівнями МІФ та натрійуретичних пептидів. Підвищений рівень МІФ плазми був незалежним предик-

тором комбінованої кінцевої точки (смертності від усіх причин або госпіталізації протягом 180 днів) [15]. J. Pohl et al. продемонстрували експресію МІФ при серцевій недостатності та оцінили вміст цитокіну в кардіоміоцитах. У пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією спостерігався підвищений рівень МІФ [16]. Н. Yu et al. [17] показали, що рівні МІФ при STEMI в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та без нього можуть відображати гостру дисфункцію серця та впливати на довготривалий прогноз через 12 місяців.

#### Висновки

Позитивна кореляція між рівнями макрофагінгібуючого фактора та тропоніну I і лейкоцитів крові підтверджує його участь у процесах запалення й некрозу. Рівень макрофагінгібуючого фактора в сироватці крові можна використовувати для прогнозування несприятливого ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців спостереження після STEMI.

**Перспективність дослідження**

Планується використовувати рівень макрофагінгібуючого фактора як терапевтичну ціль, що відображає динаміку запальних процесів у міокарді та ефективність лікування. Його підвищення вважати несприятливим для про-

гнозування серцево-судинних подій після перенесеного інфаркту міокарда.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

**Внесок автора:** Петюніна Ольга Вячеславівна – розробка ідеї, планування бази даних, статистична обробка даних, розробка висновків.

**Список літератури**

1. Plasma macrophage migration inhibitor factor is elevated in response to myocardial ischemia / F. Fan, L. Fang, X.-L. Moore [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5 (7). – pii : e003128. – DOI : 10.1161/JAHA.115.003128.
2. Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-based therapeutic concepts in atherosclerosis and inflammation / D. Sinitski, C. Kontos, C. Krammer [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 119 (04). – P. 553–566. – DOI : 10.1055/s-0039-1677803.
3. Pro-inflammatory action of MIF in acute myocardial infarction via activation of peripheral blood mononuclear cells / D. A. White, L. Fang, W. Chan [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, issue 10. – DOI : 10.1371/journal.pone.0.
4. *Rassaf T.* Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia / reperfusion injury / T. Rassaf, C. Weber, J. Bernhagen // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 321–328. – DOI : 10.1093/cvr/cvu071.
5. Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings / N. H. Dayawansa, X. M. Gao, D. A. White [et al.] // *Clin. Sci. Lond.* – 2014. – Vol. 127 (3). – P. 149–161. – DOI : 10.1042/CS20130828.
6. Compartmentalized protective and detrimental effects of endogenous MIF mediated by CXCR2 in a mouse model of myocardial ischemia / reperfusion / E. A. Liehn, I. Kanzler, S. Korschalla [et al.] // *Arterioscler. Thromb. and Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33 (9). – P. 2180–2186. – DOI : 10.1161/ATVBAHA.113.301633.
7. Impaired macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart / H. Ma, J. Wang, D. P. Thomas [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122 (3). – P. 282–292. – DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953208.
8. 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) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177. – DOI : 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Наказ МОЗ України від 02.07.14 № 455 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевцією сегмента ST» [Електронний ресурс]. – Режим доступу :  
URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14>.
10. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries / Di L. Serafino, J. Bartunek, G. Heyndrickx [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 262. – P. 14–19. – DOI : 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
11. Macrophage migration inhibitory factor for the early prediction of infarct size / W. Chan, D. A. White, X. Y. Wang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2 (5). – e000226. – DOI : 10.1161/JAHA.113.000226.
12. *Hao Y.* Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease / Y. Hao, S.-L. Yi, J.-Q. Zhong // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2015. – Vol. 19 (10). – P. 556–560. – DOI : 10.1089/gtmb.2015.0113.
13. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response / I. I. Muller, K. A. Muller, H. Schonleber [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (6). – e38376. – DOI : 10.1371/journal.pone.0038376.
14. Higher macrophage migration inhibitory factor levels identify reperfusion inefficiency in patients with acute myocardial infarction / X. Deng, X. Wang, Y. Zhang [et al.] // *JACC*. – 2018. – Vol. 71 (11). – P. 62.

15. Circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure / P. Luedike, G. Alatzides, M. Papathanasiou [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 110. – P. 104–109. – DOI : 10.1016/j.cyto.2018.04.033.

16. Myocardial expression of macrophage migration inhibitory factor in patients with heart failure / J. Pohl, U. B. Hendgen-Cotta, P. Stock [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6 (10). – P. 95. – DOI : 10.3390/jcm6100095.

17. Correlation between plasma macrophage migration inhibitory factor levels and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction complicated with diabetes / H. Yu, X. Wang, X. Deng [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. 2019. – DOI : 10.1155/2019/8276180.

## References

1. Fan F., Fang L., Moore X., Xie X., Du X., White D.A. et al. (2016). Plasma macrophage migration inhibitor factor is elevated in response to myocardial ischemia. *Journal of the American Heart Association*, vol. 5 (7), pii: e003128, DOI: 10.1161/JAHA.115.003128.

2. Sinitski D., Kontos C., Krammer C., Asare Y., Kapurniotu A., Bernhagen J. (2019). Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-based therapeutic concepts in atherosclerosis and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 19 (04), pp. 553–566, DOI: 10.1055/s-0039-1677803.

3. White D.A., Fang L., Chan W., Morand E.F., Kiriazis H., Duffy S.J., Gao X. (2013). Pro-inflammatory action of MIF in acute myocardial infarction via activation of peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One*, vol. 8, issue 10, DOI: 10.1371/journal.pone.0076206.

4. Rassaf T., Weber C., Bernhagen J. (2014). Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia / reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, vol. 102 (2), pp. 321–328, DOI: 10.1093/cvr/cvu071.

5. Dayawansa N., Gao X., White D., Dart A., Du X. (2014). Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings. *Clinical Science*, vol. 127 (3), pp. 149–161, DOI: 10.1042/cs20130828.

6. Liehn E.A., Kanzler I., Korschalla S., Kroh A., Simsekylmaz S., Sonmez T.T. et al. (2013). Compartmentalized protective and detrimental effects of endogenous macrophage migration-inhibitory factor mediated by CXCR2 in a mouse model of myocardial ischemia / reperfusion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 33 (9), pp. 2180–2186, DOI: 10.1161/atvbaha.113.301633.

7. Ma H., Wang J., Thomas D.P., Tong C., Leng L., Wang W. et al. (2010). Impaired macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase activation and ischemic recovery in the senescent heart. *Circulation*, vol. 122 (3), pp. 282–292, DOI: 10.1161/circulationaha.110.953208.

8. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. (2018). 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.*, vol. 39, pp. 119–177, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.07.14 № 455. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hostromu koronarnomu syndromi z elevatsiieiu sehmenta ST [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 455 of 02.07.14. On approval and implementation of medical and technological documents for standartization of medical care in acute coronary syndrome with ST segment elevation]. Retrieved from URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14> [in Ukrainian].

10. Serafino L.D., Bartunek J., Heyndrickx G., Dierickx K., Scognamiglio G., Tesorio T. et al. (2018). Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries. *International Journal of Cardiology*, vol. 262, pp. 14–19, DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.

11. Chan W., White D.A., Wang X., Bai R., Liu Y., Yu H. et al. (2013). Macrophage migration inhibitory factor for the early prediction of infarct size. *Journal of the American Heart Association*, vol. 2 (5), e000226, DOI: 10.1161/jaha.113.000226.

12. Hao Y., Yi S., Zhong J. (2015). Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, vol. 19 (10), pp. 556–560, DOI: 10.1089/gtmb.2015.0113.



13. Muller I.I., Muller K.A., Schonleber H., Karathanos A., Schneider M., Jorbenadze R. et al. (2012). Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response. *PLoS One*, vol. 7 (6), e38376, DOI: 10.1371/journal.pone.0038376.
14. Deng X., Wang X., Zhang Y., Dart A., Du X., Gao W. (2018). Higher macrophage migration inhibitory factor levels identify reperfusion inefficiency in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71 (11), pp. 62.
15. Luedike P., Alatzides G., Papathanasiou M., Heisler M., Pohl J., Lehmann N., Rassaf T. (2018). Circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure. *Cytokine*, vol. 110, pp. 104–109, DOI: 10.1016/j.cyto.2018.04.033.
16. Pohl J., Hendgen-Cotta U., Stock P., Luedike P., Baba H., Kamler M., Rassaf T. (2017). Myocardial expression of macrophage migration inhibitory factor in patients with heart failure. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 6 (10), pp. 95, DOI: 10.3390/jcm6100095.
17. Yu H., Wang X., Deng X., Zhang Y., Gao W. (2019). Correlation between plasma macrophage migration inhibitory factor levels and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction complicated with diabetes. *Mediators of Inflammation*, vol. 2019, pp. 1–9, DOI: 10.1155/2019/8276180.

### **О.В. Петюнина**

#### **РОЛЬ МАКРОФАГИНГИБИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST**

Изучали роль макрофагингибирующего фактора в прогнозировании развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования левого желудочка у 73 больных с подтвержденным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и успешным восстановлением кровотока (TIMI-III) в среднем возрасте ( $58,37 \pm 10,34$ ) года. Изучали клинико-anamnestические и биохимические показатели. Уровень макрофагингибирующего фактора в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Всех пациентов распределили по медианному уровню макрофагингибирующего фактора на две группы: первая – 36 пациентов с низким или умеренным повышением уровня макрофагингибирующего фактора ( $\leq 2582,80$  нг/мл), вторая – 37 пациентов с высоким уровнем цитокина ( $> 2582,80$  нг/мл). Контрольная группа – 20 практически здоровых лиц. Через 6 месяцев наблюдения пациентов приглашали на повторное обследование. Неблагоприятным ремоделированием левого желудочка считали увеличение его конечно-диастолического объема более чем на 10 %. У пациентов со STEMI наблюдали статистически значимое повышение медианного уровня 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 макрофагингибирующего фактора вследствие индексного события. Выявлена положительная корреляция между уровнями макрофагингибирующего фактора и тропонина I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ), количеством лейкоцитов крови ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ). С помощью ROC-анализа выявлен cut-off уровень макрофагингибирующего фактора  $\geq 2644,5$  нг/мл (площадь под кривой – 0,736, чувствительность – 72,7 % и специфичность – 81,8 %; 95 % доверительный интервал – 0,515–0,956,  $p = 0,0362$ ), по которому выделены пациенты с возможным развитием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка через 6 месяцев наблюдения, что может влиять на течение заболевания и прогноз. Положительная корреляция между уровнями макрофагингибирующего фактора и тропонина I и количеством лейкоцитов крови подтверждает его участие в процессах воспаления и некроза. Уровень макрофагингибирующего фактора можно использовать для прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка через 6 месяцев наблюдения после STEMI.

**Ключевые слова:** STEMI, макрофагингибирующий фактор, ремоделирование левого желудочка.

### **О. V. Petyunina**

#### **THE ROLE OF MACROPHAGE-INHIBITING FACTOR IN PROGNOSTICATION OF LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION**

We studied the role of macrophage-inhibiting factor in prognostication the development of adverse post-infarction remodeling of the left ventricle in 73 patients with confirmed myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) and successful restoration of blood flow (TIMI-III) at middle age of ( $58,37 \pm 10,34$ ). Clinical, anamnestic and biochemical indicators were determined. The level of macrophage-inhibiting factor in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. All patients were divided

according to the median level of macrophage-inhibiting factor into two groups: the first – 36 patients with a low or moderate increase in macrophage-inhibiting factor ( $\leq 2582,80$  ng/ml), the second – 37 patients with a high level of cytokine ( $> 2582,80$  ng/ml). The control group consisted of 20 healthy individuals. After 6 months of observation, patients were invited for re-examination. Adverse remodeling of the left ventricle was considered an increase in its end-diastolic volume by more than 10 %. In patients with STEMI, a statistically significant increase in the median cytokine level was observed relative to the control ( $2582,80$  [1308,40–4122,20] and  $(573,75$  [397,80–1016,75] ng/ml, respectively,  $p < 0,001$ ), which indicates the activation of macrophage-inhibiting factor formation due to an index event. A positive correlation was found between the levels of macrophage-inhibiting factor and troponin I ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,045$ ) and the number of blood leukocytes ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,039$ ). ROC analysis revealed a cut-off level of macrophage-inhibiting factor  $\geq 2644,5$  ng/ml (the area under the curve is 0.736, senses specificity is 72,7 % and specificity is 81,8 %; 95 % confidence interval is 0,515–0,956,  $p = 0,0362$ ), according to which patients with possible development of adverse remodeling of the left ventricle after 6 months of observation are identified, which may affect course of the disease and prognosis. A positive correlation between the levels of macrophage-inhibiting factor and troponin I and the number of white blood cells confirms its participation in the processes of inflammation and necrosis. The level of macrophage-inhibiting factor can be used to predict adverse left ventricular remodeling after 6 months of follow-up after STEMI.

**Keywords:** *STEMI, macrophage-inhibiting factor, left ventricular remodeling.*

*Надійшла 05.12.18*

### **Відомості про автора**

*Петюніна Ольга Вячеславівна* – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2-а, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(050)973-79-05.

E-mail: o\_petyunina@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4716-6433>.