

УДК 616.127-005.8-089-037:612.112.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.185453

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНГИБИРУЮЩЕГО ФАКТОРА МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Н. П. Копица, И. Р. Вишневецкая, Т. Е. Стороженко

Мета роботи – визначити можливість біомаркеру МІФ прогнозувати ризик розвитку ускладнень гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6 місяців після події.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 45 осіб з підтвердженим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ОІМп ST) та успішним відновленням кровотоку – ТІМІ-III. Групу контролю склали 12 практично здорових осіб. Всім пацієнтам проводилося клініко-інструментальне обстеження згідно з протоколом. Рівень біомаркерів пошкодження міокарда МІФ та тропонін визначалися перед черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ), потім протягом 24 годин. Прозапальний біомаркер СРБ визначався перед ЧКВ і на 5-7 добу від моменту розвитку коронарного події. Період спостереження за пацієнтами склав 6 місяців, протягом якого 8 пацієнтів досягли кінцевої точки.

Результати та обговорення. При порівнянні середніх значень рівня МІФ у пацієнтів з ОІМп ST спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ щодо групи контролю. За період спостереження кінцевої точки досягли 19% хворих. Рівень біомаркеру МІФ_I значимо корелював з наявністю ускладнень в гострому періоді інфаркту міокарда, класом гострої серцевої недостатності по Killip, з рівнями тропоніну, з активним курінням, в свою чергу МІФ_{II} був взаємопов'язаний зі стабільною стенокардією напруги до індексного події, розмірами лівого передсердя і масою міокарда лівого шлуночка. Оцінка рівня глюкози крові в сукупності з біомаркером МІФ_{II} виявилася значущою в прогнозуванні розвитку несприятливого результату, в порівнянні з окремим визначенням біомаркеру, діагностична ефективність моделі склала 88 %.

Висновки. Доведено, що раннє підвищення рівня МІФ асоціювалося з несприятливим перебігом захворювання. Побудована прогностична модель значно поліпшила можливість прогнозування ризику ускладнень після ГІМп ST.

Ключові слова: інгібітор фактора міграції макрофагів, гострий інфаркт міокарда, прогнозування, біомаркери.

Copyright © 2019, М. Копытца, И. Вишневецкая, Т. Стороженко.
This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Введение

Острый инфаркт миокарда является клинически критическим заболеванием, что связано с высокой частотой развития неблагоприятных исходов, как в острый период заболевания, так и с возрастающим числом осложнений в долгосрочном периоде [1].

В последние годы острые и отдаленные исходы инфаркта миокарда значительно улучшились в связи с развитием коронарных вмешательств, агрессивной медикаментозной терапии. Однако в некоторых группах пациентов по-прежнему отмечаются более частые повторные сердечно-сосудистые события. Учитывая выше сказанное, необходима идентификация новых биомаркеров, которые повышаются уже в первые часы острого инфаркта миокарда и оказывают значимое влияние на функцию сердца после коронарного события [2].

Мы предлагаем к рассмотрению ингибирующий фактор миграции макрофагов (МИФ), плейотропный белок с воспалительной активностью хемокинов, которые участвуют в хронических воспалительных процессах, в том числе и в атеросклеротическом процессе [3]. Выявлена связь МИФ

с дестабилизацией атеросклеротических бляшек и прогрессированием атеросклероза [4, 5].

МИФ экспрессируется иммунными и неиммунными клетками, включая кардиомиоциты, и опосредует рекрутирование мононуклеарных клеток [6].

Циркулирующие уровни МИФ увеличиваются на ранних стадиях у пациентов с инфарктом миокарда и могут отражать размер поврежденной зоны миокарда; высокие уровни МИФ в плазме, определенные при поступлении, коррелируют с большим размером инфаркта [2]. Однако связь между уровнями МИФ и долгосрочным прогнозом нуждается в дополнительном изучении.

Данное исследование направлено на анализ взаимосвязи между уровнями МИФ, показателями сердечной функции и долгосрочного прогноза у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМп ST) [7].

Цель исследования: определить возможность биомаркера МИФ прогнозировать риск развития осложнений ОИМп ST в течение 6 месяцев после события.

2. Материалы и методы

В исследование было включено 96 пациентов с установленным диагнозом ОИМп ST, поступивших в отделение интенсивной терапии Национального Института терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины в течение первых суток от начала заболевания, им было проведено стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии, которое проводили в Институте общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева. Период набора больных составил 8 месяцев, с ноября 2018 года по июль 2019 года. Диагноз ОИМп ST был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2017). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, которое одобрено комитетом по вопросам этики и деонтологии ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (протокол № 6 от 30.05.2017). Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации.

Для оценки восстановления коронарного кровотока в результате ревазуляризации использовалась классификация Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). В финальную когорту пациентов вошло 45 человек с подтвержденным ОИМп ST и успешно восстановленным кровотоком TIMI-III. Критериями исключены стали: злокачественные новообразования, тяжелые сопутствующие заболевания (тяжелая анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма в стадии обострения, цирроз печени, хроническая болезнь почек III–IV стадии, тяжелая клапанная болезнь сердца, острые кровотечения). Была отобрана группа контроля – 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших жалоб и любых клинически значимых отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В процессе исследования проводилась оценка данных анамнеза, физикального обследования, данных лабораторных и инструментальных методов обследования согласно протоколу.

Была определена комбинированная конечная точка: смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная ревазуляризация в связи с ухудшением течения основного заболевания, декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев, в течение которого 8 пациентов достигли конечной точки.

Тактика ревазуляризации выглядела следующим образом: 40 больным проведено первичное ЧКВ, 5 больным – тромболитическая терапия с последующим ЧКВ. Стеноз одной коронарной артерии наблюдался у 20 пациентов (правая коронарная артерия – 35 %, передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии – 60 %, огибающая ветвь левой коронарной артерии – 5 %), многососудистое поражение – у 25 пациентов (поражение двух сосудов – 68 %, трех сосудов – 32 %). Все обследованные

получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями.

Биохимические исследования проводились в лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины». Забор крови для определения маркеров повреждения миокарда производился по схеме: МИФ – до ЧКВ (МИФ₀) и через 24 часа после (МИФ₂₄); тропонин I (TnI) определяли в течение первых суток: до ЧКВ и через каждые 6 часов после; маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ) был определен до ЧКВ и на 5–7 сутки от момента развития коронарного события.

Плазму крови получали путем центрифугирования при 3000 оборотов/мин в течение 20 мин. и хранили в морозильной камере при температуре –40 °С. Определение содержания биомаркеров проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов: МИФ – «Human MIF ELISA» (RayBio, США); TnI – «Тропонин I-ИФА» (ООО «Хема», Россия); СРБ – «СРБ-ИФА» (ООО «Хема», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью формулы Chronic kidney disease – epidemiology collaboration. Гиперхолестеринемия устанавливали в случае уровня общего холестерина (ОХС) >5,0 ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >1,8 ммоль/л и/или триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) для мужчин <1,0 ммоль/л и для женщин <1,3 ммоль/л. Артериальную гипертензию диагностировали, если систолическое артериальное давление (САД) пациента составляло >140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) – >90 мм рт. ст.

Ультразвуковое исследование пациентов проводили на 3–5 сутки госпитализации с применением аппарата Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оценивали конечно-диастолическое (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону, диаметр левого предсердия (ДЛП), диастолическую дисфункцию ЛЖ – максимальную скорость раннего диастолического наполнения E (м/с), максимальную скорость предсердного диастолического наполнения A (м/с), их соотношение E/A.

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ обработки данных Microsoft Office Excel 2010, Statistics 8.0 (Stat Soft Inc, США). Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего (M \pm SD) и медианы (Me [Q1; Q4]), интерквартильный размахов. Для оценки межгрупповых количественных различий применяли U-критерий Манна-Уитни. Для прогнозирования наступления конечных точек использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наступления конечной точки представлен в виде бинарной пе-

ременной. Соответствие прогностической модели характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

4. Результаты исследования

При сравнении средних значений уровня МИФ у пациентов с ОИМП ST наблюдали статистически значимое повышение концентрации МИФ относительно группы контроля (3707 ± 308 пг/мл и 721 ± 129 пг/мл соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствует об активации образования МИФ вследствие кардиоваскулярного события. Среднее значение уровня биомаркера МИФ_I составило 3707 ± 308 пг/мл,

МИФ_{II} – 3546 ± 365 пг/мл, достоверное отличие в данных значениях не было выявлено ($p = 0,6$).

За период наблюдения конечной точки достигли 19 % больных. Средний возраст пациентов, которые имели благоприятное течение заболевания составил $58,6 \pm 1,74$ года и не отличался ($65 \pm 3,43$ года) достоверно от пациентов группы неблагоприятного исхода ($p = 0,09$).

При сравнении различных клинико-инструментальных параметров в обеих группах выявлены достоверные отличия следующих параметров: уровня триглицеридов ($p = 0,01$); массы миокарда левого желудочка ($p = 0,05$) и уровня биомаркера МИФ_{II} ($p = 0,01$), не было выявлено достоверных отличий в уровнях тропонина и СРБ. Результаты сравнения параметров в группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания (n=45)

Оцениваемые параметры	Пациенты группы благоприятного исхода, n=37	Пациенты, достигшие конечной точки, n=8	P-уровень достоверности
Возраст, годы	57,5 [51,0; 67,0]	68,5 [56,5; 72,5]	0,09
Частота сердечных сокращений, ударов в 1 минуту	72,0 [68,0; 84,0]	88,0 [77,0; 112,0]	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140,0 [120,0; 160,0]	123,0 [110,0; 145,0]	0,17
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 90,0]	77,0 [65,0; 82,5]	0,3
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	99,8 [87,0; 115,0]	91,65 [84,65; 121,6]	0,76
Глюкоза крови, ммоль/л	6,85 [5,6; 8,3]	9,65 [7,25; 16,0]	0,06
Гемоглобин, г/л	139,59 [126,0; 154,0]	137,5 [129,0; 144,0]	0,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,11 [4,52; 6,18]	5,13 [3,74; 5,37]	0,2
ХСЛПНП, ммоль/л	2,86 [2,27; 4,09]	3,23 [2,59; 3,75]	0,8
ХСЛПВП, ммоль/л	1,07 [0,9; 1,28]	0,94 [0,73; 1,06]	0,1
ТГ, ммоль/л	1,86 [1,32; 2,3]	0,88 [0,69; 1,62]	0,01*
МИФ _I , пг/мл	2949,0 [2089,0; 4702,0]	5617,5 [2804,5; 6605,0]	0,1
МИФ _{II} , пг/мл	3229,0 [2110,0; 4127,0]	4888,0 [4068,0; 6341,5]	0,01*
СРБ _I	15,92 [9,49; 21,43]	25,49 [8,63; 29,09]	0,2
СРБ _{II}	21,91 [13,56; 27,62]	24,75 [23,11; 35,27]	0,2
Тропонин _I , нг/мл	0,87 [0,54; 7,72]	0,83 [0,58; 3,0]	0,9
Тропонин _{II} , нг/мл	10,16 [6,8; 10,53]	10,26 [3,06; 10,68]	0,9
Тропонин _{III} , нг/мл	9,16 [4,08; 10,64]	8,26 [3,7; 10,12]	0,7
Тропонин _{IV} , нг/мл	8,72 [2,39; 11,28]	6,89 [2,59; 10,98]	0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	26,84 [24,03; 30,42]	28,21 [27,43; 29,18]	0,14
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м ²	64,0 [55,0; 81,0]	59,0 [50,0; 73,5]	0,4
Конечно-диастолический объем, мл	122,0 [103,0; 134,0]	160,0 [120,0; 200,0]	0,3
Конечно-систолический объем, мл	60,0 [48,4; 75,0]	79,0 [67,0; 91,0]	0,2
Конечно-диастолический размер, см	5,0 [4,75; 5,25]	5,6 [4,9; 6,3]	0,4
Конечно-систолический размер, см	3,7 [3,4; 4,0]	4,1 [3,8; 4,4]	0,3
Левое предсердие, см	3,8 [3,5; 4,1]	4,6 [4,0; 5,2]	0,12
Фракция выброса левого желудочка, %	49,0 [45,0; 58,5]	43,0 [42,0; 44,0]	0,13
Масса миокарда левого желудочка, граммы	200,5 [138,0; 234,0]	293,0 [283,0; 303,0]	0,05*

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q1; Q4]. Статистически значимое отличие по указанному показателю * между группами ($p < 0,05$)

Уровень биомаркера МИФ_I значимо коррелировал с наличием осложнений в остром периоде инфаркта миокарда ($r=0,38$; $p=0,009$), классом острой сердечной недостаточности по Killip ($r=0,4$; $p=0,006$), с уровнями тропонина ($r=0,34$; $p=0,02$), с активным курением ($r=0,33$; $p=0,02$), в свою очередь МИФ_{II} был взаимосвязан со стабильной стенокардией напряжения до индексного события ($r=0,38$; $p=0,009$), размерами левого предсердия и массой миокарда левого желудочка ($r=0,37$, $p=0,02$ и $r=0,34$, $p=0,05$, соответственно).

Используя ROC-анализ, вычислена площадь под кривой для биомаркера МИФ_I и МИФ_{II}, которая составила 0,7 и 0,8, соответственно, однако достоверность была достигнута лишь для уровня МИФ_{II} (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,9; чувствительность 71 %, специфичность 87,5 %; прогностическое значение >3934 пг/мл; $p=0,0007$), рис. 1.

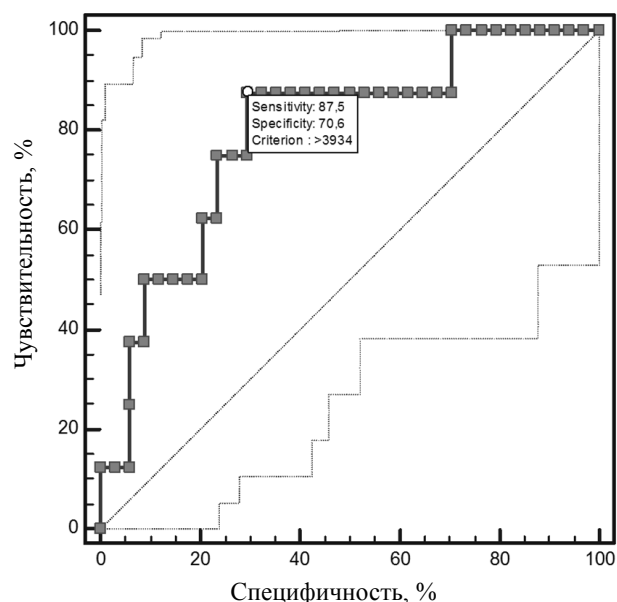


Рис. 1. ROC-кривая уровня биомаркера МИФ, определенного через 24 часа после ОИМп ST в предсказании наступления конечной точки

При попытке построения ROC-кривых для тропонина и СРБ, определения их значимости в предсказании наступления неблагоприятных исходов, достоверных результатов получено не было, подробные результаты представлены на рис. 2.

Биомаркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %	95% ДИ	AUC	p
МИФ	63	82	0,52-0,81	0,68	0,12
СРБ-1	63	85	0,48-0,79	0,64	0,3
СРБ-2	100	52	0,53-0,87	0,73	0,08
Тропонин-1	88	35	0,35-0,67	0,5	0,9
Тропонин-2			0,35-0,67	0,5	0,9
Тропонин-3	50	74	0,38-0,7	0,5	0,7
Тропонин-4	25	100	0,35-0,66	0,5	0,9

Рис. 2. Роль биомаркеров МИФ_I, СРБ_{I,II}, тропонина_{I,II,III,IV} в предсказании наступления конечной точки у больных ОИМп ST

Для прогнозирования наступления конечных точек использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наступления конечной точки представлен в виде бинарной переменной. Среди множественных клинических, лабораторных и инструментальных показателей в качестве возможных предикторов оценивались следующие показатели: уровень глюкозы крови, креатинин сыворотки крови, уровень биомаркера МИФ_{II}, СРБ_I, представленные в табл. 2.

Таблица 2
Доля влияния различных переменных на прогноз ОИМп ST

Параметры	Коэффициент	Отношение шансов	95 % доверительный интервал	P-уровень достоверности
Глюкоза крови, ммоль/л	0,34	1,41	1,05–1,9	0,021
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	-0,07	0,93	0,86–1,0	0,07
МИФ _{II} , пг/мл	0,001	1,0	1,0002–1,0021	0,022
СРБ _I	0,14	1,14	0,99–1,32	0,07

Как видно из представленных выше результатов лишь уровень глюкозы крови и биомаркера МИФ_{II} были достоверными предикторами наступления конечной точки в течение 6 месяцев после развития ОИМп ST. На основании полученных данных построена логистическая регрессионная модель, которая включала в себя вышеуказанные показатели. Оценка уровня глюкозы крови в совокупности с биомаркером МИФ_{II} оказалась значимой в прогнозировании развития неблагоприятного исхода (повышение площади под кривой (AUC) с 0,8 до 0,95), в сравнении с отдельным определением биомаркера ($\chi^2=18,7$; $p=0,0009$), диагностическая эффективность модели составила 88 %, табл. 3.

Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 -квадрат. При значении $p<0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась. В нашем случае модель была достоверно значима ($\chi^2=8,5$; $DF=9$; $p=0,49$).

Таблица 3
Сравнение показателей прогностической модели и отдельно взятого биомаркера МИФ_{II}

Параметры	Чувствительность	Специфичность	95 % ДИ	AUC	p
МИФ _{II}	88	71	0,64–0,9	0,8	0,0007
Модель	94	63	0,78–0,95	0,95	0,0009

4. Обсуждение результатов исследования

В проведенном исследовании доказано, что уровень МИФ в плазме крови быстро увеличивается и проявляет свои прогностические свойства, достигая пикового значения в течение 24 часов после появления симптомов. Установлено, что уровень МИФ был значительно выше у пациентов, которые достигли конечной точки, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания, что отвечает более ранним исследованиям [8]. Биомаркер МИФ проявлял защитные функции в отношении пострадавшего при ОИМп ST миокарда, чем, вероятно, и объясняется дополнительная роль уровня МИФ в прогнозе заболевания [9].

Подтверждены результаты исследования Мюллера и соавторов [10], обнаружено, что экспрессия биомаркера МИФ значительно повышается у пациентов с ОИМ на ранней стадии. При этом уровень СРБ достоверно не повышался, даже если уровень МИФ был исходно высокий при поступлении. Нами не было выявлено корреляционной связи между уровнями МИФ и СРБ. Уровень СРБ не влиял на прогноз заболевания в течение 6 месяцев после события. Все это дает возможность говорить о том, что биомаркер МИФ ассоциирован с воспалительным ответом намного больше, чем СРБ.

Известно, что по сравнению с тропонином МИФ экспрессируется кардиомиоцитами [11] или иммунными клетками [12, 14], может высвобождаться жизнеспособными и «подверженными стрессу» кардиомиоцитами [9] в качестве механизма самосохранения, в то время как тропонин поступает в кровоток из разрушенной клеточной мембраны мертвых клеток [13]. Это дает право утверждать, что биомаркер МИФ играет роль в более тонких патогенетических механизмах нежели тропонин, что подтверждено результатами нашего исследования. Так уровень тропонина коррелировал только с уровнем МИФ_I и терял взаимосвязь с уровнем биомаркера, определенного в последующие часы после события.

Уровень тропонина не обладал прогностическими свойствами в нашем исследовании. Основываясь на предыдущих исследованиях на животных установлено, что ишемия запускает выброс МИФ из кардиомиоцитов в венозный кровоток, проявляя свою кардиозащитную роль в стадии предшествующей гибели кардиомиоцитов [14, 15]. Данное утверждение является предметом наших будущих исследований.

Как было сказано выше, мы установили, что биомаркер МИФ обладает выраженными прогностическими свойствами в отношении предсказания осложнений ОИМп ST. Это объясняется тем, что МИФ может высвобождаться при больших размерах поврежденного миокарда, выраженного иммунного ответа в начальной стадии развития инфаркта.

Ограничения исследования. Короткий период наблюдения, который составил 6 месяцев, ограничил возможность прогнозирования риска развития осложнений в отдаленном периоде. Для дальнейшего исследования будет включено большее количество пациентов, а также продлен срок наблюдения, что позволит получить более значимые результаты.

Перспективы дальнейших исследований. Усовершенствование стратификации риска является актуальным для больных с ОИМп ST, так как летальность в данной группе остается высокой. Дополнительные исследования необходимы для более глубокого понимания роли МИФ при остром инфаркте миокарда в зависимости от времени его секреции. Планируется изучение данного биомаркера совместно с уровнем ST2, их взаимосвязи с клиническим течением ОИМ в динамике как госпитального периода, так и долгосрочного. Будут рассмотрены кардиопротекторные свойства МИФ, изучена роль провоспалительного цитокина в реперфузионной терапии больных с ОИМп ST.

5. Выводы

Таким образом, раннее повышение уровня биомаркера МИФ было ассоциировано с развитием неблагоприятного течения госпитального периода заболевания и в течение последующих 6-ти месяцев. МИФ от величины поврежденного миокарда и может высвобождаться на ранних этапах развития инфаркта. Полученные результаты позволяют думать о возможности использования нового биомаркера в клинической практике. Предложенная нами прогностическая модель значительно улучшила возможность прогнозирования риска осложнений ОИМп ST.

Література

1. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H. et. al. (2017). 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). *European Heart Journal*, 39 (2), 119–177. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. 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*, 5 (7). doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.115.003128>

3. 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*, 2 (5). doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.113.000226>
4. Yla-Herttuala, S., Bentzon, J. F., Daemen, M., Falk, E., Garcia-Garcia, H. M. et al. (2013). Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *European Heart Journal*, 34 (42), 3251–3258. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs301>
5. Zhou, B., Ren, C., Zu, L., Zheng, L., Guo, L., Gao, W. (2016). Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension–hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function. *Medicine*, 95 (43), e5207. doi: <http://doi.org/10.1097/md.0000000000005207>
6. Takahashi, M. (2001). Macrophage migration inhibitory factor as a redox-sensitive cytokine in cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*, 52 (3), 438–445. doi: [http://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00408-4](http://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00408-4)
7. 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*, 2019, 1–9. doi: <http://doi.org/10.1155/2019/8276180>
8. Zhao, Q., Men, L., Li, X.-M., Liu, F., Shan, C.-F., Zhou, X.-R. et al. (2019). Circulating MIF Levels Predict Clinical Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Canadian Journal of Cardiology*, 35 (10), 1366–1376. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.028>
9. Deng, F., Zhao, Q., Deng, Y., Wu, Y., Zhou, D., Liu, W. et al. (2018). Prognostic significance and dynamic change of plasma macrophage migration inhibitory factor in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Medicine*, 97 (43), e12991. doi: <http://doi.org/10.1097/md.00000000000012991>
10. Müller, I. I., Müller, K. A. L., Schönleber, 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*, 7 (6), e38376. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0038376>
11. Miller, E. J., Li, J., Leng, L., McDonald, C., Atsumi, T., Bucala, R., Young, L. H. (2008). Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart. *Nature*, 451 (7178), 578–582. doi: <http://doi.org/10.1038/nature06504>
12. White, D. A., Su, Y., Kanellakis, P., Kiriazis, H., Morand, E. F., Bucala, R. et al. (2014). Differential roles of cardiac and leukocyte derived macrophage migration inhibitory factor in inflammatory responses and cardiac remodelling post myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 69, 32–42. doi: <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.01.015>
13. Dayawansa, N. H., Gao, X.-M., White, D. A., Dart, A. M., Du, X.-J. (2014). Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings. *Clinical Science*, 127 (3), 149–161. doi: <http://doi.org/10.1042/cs20130828>
14. White, D. A., Fang, L., Chan, W., Morand, E. F., Kiriazis, H., Duffy, S. J. et al. (2013). Pro-Inflammatory Action of MIF in Acute Myocardial Infarction via Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells. *PLoS ONE*, 8 (10), e76206. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0076206>
15. Wang, J., Tong, C., Yan, X., Yeung, E., Gandavadi, S., Hare, A. A. et al. (2013). Limiting Cardiac Ischemic Injury by Pharmacological Augmentation of Macrophage Migration Inhibitory Factor–AMP-Activated Protein Kinase Signal Transduction. *Circulation*, 128 (3), 225–236. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000862>

Received date 25.09.2019

Accepted date 21.10.2019

Published date 30.11.2019

Копица Николай Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделом, отдел профилактики и лечения неотложных состояний, Государственное учреждение “Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины”, пр. Л. Малой, 2-а, г. Харьков, Украина, 61039
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Вишневская Ирина Руслановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел профилактики и лечения неотложных состояний, Государственное учреждение “Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины”, пр. Л. Малой, 2-А, г. Харьков, Украина, 61039
E-mail: ivichenka@gmail.com

Стороженко Татьяна Евгеньевна, младший научный сотрудник, отдел профилактики и лечения неотложных состояний, Государственное учреждение “Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины”, пр. Л. Малой, 2-А, г. Харьков, Украина, 61039
E-mail: dr.tstorozhenko@gmail.com