

УДК 616.127-005.8-092:616.89-009.454:612.112.3
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.4552>

Асоціації рівня макрофаг-інгібуючого фактора зі ступенем тривожності та депресії у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

О.В. Петюніна¹, М.П. Копиця¹, О.В. Скринник²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Мета роботи – дослідити асоціації макрофаг-інгібуючого фактора (МІФ) з наявністю тривожності, депресії та стресу до події у хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 73 пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST з відновленням кровоплину TIMI-III віком у середньому (58,37±10,34) року. Розподіл тактики ревазуляризації був таким: 43 (58,9 %) пацієнтам проведено первинне черезшкірне коронарне втручання з використанням bare-metal coronary stent, 30 (41,1 %) – догоспітальний тромболізис з наступним черезшкірним коронарним втручанням протягом 12 год. Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта. МІФ сироватки крові визначали імуноферментним методом. Тривожність, депресію та стрес оцінювали за допомогою опитувальників DASS-21.

Результати та обговорення. При порівнянні медіанних значень рівня МІФ у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ відносно контролю (відповідно 2582,80 [1308,40–4122,20] та 573,75 [397,80–1016,75] нг/мл, $p < 0,001$). Виявлено позитивну кореляцію між вмістом МІФ та рівнями 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. Уніваріантний та мультіваріантний аналіз виявив вплив ступеня зростання депресії та тривожності за опитувальником DASS-21 (відповідно $p=0,0138$ та $p=0,0050$) на ступінь зростання рівня МІФ.

Висновки. Отримані дані підтверджують взаємозв'язок між рівнем МІФ і тривожністю та депресією до виникнення ІМ, що свідчить про їх вплив на процеси запалення.

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, макрофаг-інгібуючий фактор, тривожність, депресія.

Накопичений епідеміологічний та експериментальний досвід свідчить про те, що психосоціальні фактори, такі як хронічний стрес, депресія, соціально-економічні стани, є чинниками ризику виникнення інфаркту міокарда (ІМ), сприяють гіршому перебігу захворювання, але механізми взаємодії між цими станами до кінця не з'ясовані [14]. Існують теорії, що пов'язують атеросклероз і депресію, одна з яких – теорія моноамінів, друга – нейротрофічна та третя – імунозапальна. Реакція імунозапалення при ІМ є інтегральним компонентом відповіді на ушкодження міокарда та бере участь у процесах виживання кардіоцитів,

апоптозі, модуляції скоротливості міокарда, ушкодженні ендотелію після перенесеної події, механізмах репарації, раннього та пізнього ремоделювання [13]. Прогресування ендотеліальної дисфункції асоціюється з потовщенням судинної стінки внаслідок проліферативних змін в інтимі та медії, інфільтрації ліпідами, акумуляції прозапальних цитокінів, хемокінів та макрофагів (мононуклеарів), депозиції колагену в екстрацелюлярному матриксі та виникненні фіброзу [1, 8, 16]. Однією з гіпотез, що поєднує вплив депресії та стресу на розвиток та прогресування атеросклерозу, є участь у цих станах мультифункціонального плейотроп-

ного прозапального цитокіну з хемокін-подібними властивостями – макрофаг-інгібуючого фактора (МІФ). Роль МІФ у розвитку атеросклерозу та дестабілізації бляшки представлена так: він експресується ендотеліальними клітинами та макрофагами в атеросклеротичній бляшці, посилює адгезію моноцитів до поверхні ендотелію, стимулює макрофаги до секреції фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-1 β , оксиду азоту, що посилює запалення в зоні ушкодження. Додатково МІФ посилює утворення пінних клітин, прискорюючи захоплення окисдованих ліпідів та таким чином сприяє процесу ушкодження. Гладеньком'язові клітини (ГМК) судин експресуються та мігрують у напрямку МІФ. Тривала експозиція МІФ приводить до пригнічення їх міграції та дестабілізації бляшки. Експресія МІФ при атерогенезі сприяла ап-регуляції матриксних металопротеїназ (ММП), особливо ММП-2 та ММП-9, які приводять до дестабілізації бляшки [12, 15, 18, 19], тому підвищення локального та системного МІФ може призвести до розриву атеросклеротичної бляшки та розвитку ІМ. Нейроендокринна роль біомаркера МІФ та його участь у гормональній регуляції, зокрема стресовій реакції, пов'язана з тим, що він міститься в передній частці гіпофізу в преформованому стані в тих самих гранулах, що й адренкортикотропний гормон. Основний стимулятор вивільнення, адренкортикотропний гормон, сприяє транскрипції МІФ клітинами гіпофізу. Цей факт дозволив вважати МІФ гормоном передньої частки гіпофізу та медіатором системної відповіді на стрес. Однією зі складових частин зв'язку між МІФ та реакцією стресу є взаємовідносини між МІФ та глюкокортикоїдами (ГКК) – секреція МІФ індукується ГКК, у подальшому МІФ здатен дозозалежним чином спростувати імуносупресивну дію ГКК на синтез та продукцію цитокінів (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6 тощо), проліферацію Т-клітин, що сприяє посиленню експресії цих молекул [2, 4].

Враховуючи те, що імунозапалення є провідним механізмом розвитку атеросклерозу, в нашому дослідженні ми висунули гіпотезу, що наявність тривожності, депресії та стресу до ІМ може впливати на рівень МІФ. Праць, присвячених такому аналізу в доступній літературі не знайдено.

Мета роботи – дослідити асоціації макрофаг-інгібуючого фактора з наявністю тривожності, депресії та стресу до події у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 257 пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST, госпіталізованих до відді-

лення інтенсивної терапії Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України протягом періоду із січня 2016 р. до червня 2018 р., які відповідали критеріям залучення (підтверджений ІМ з елевацією сегмента ST, вік > 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу / черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ)) та не мали критеріїв вилучення (ІМ в анамнезі, відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легенів, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча), неможливість підписати інформовану згоду). Діагноз ІМ з елевацією сегмента ST був встановлений згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [10] та Наказом 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». Реваскуляризацію міокарда шляхом ангіопластики/стентування інфарктзалежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України. Фінальну когорту пацієнтів представили 73 особи з підтвердженим ІМ з елевацією сегмента ST та успішним відновленням кровоплину (ТІМІ-III). Розподіл тактики реваскуляризації у цій групі був таким: 43 (58,9 %) пацієнтам проведено первинне ЧКВ з використанням bare-metal coronary stent, 30 (41,1 %) – догоспітальний тромболізис з наступним ЧКВ протягом 12 год. Дослідження виконували згідно з положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України (протокол № 8 від 29.08.2016 р.). Усі обстежені 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, значущих стенозів в інфарктзалежній 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 кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ), масу міокарда ЛШ, фракцію викиду ЛШ за Сімпсоном, об'єм лівого передсердя, регургітацію на мітральному клапані.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за допомогою формули Кокрофта – Голта. Визначення рівнів тропоніну I, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів

низької щільності (ХС ЛППЩ), високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) здійснювали ферментативним методом. Кров для визначення МІФ центрифугували, ізолювали сироватку, заморожували при -70°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 Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України.

Гіперхолестеринемію встановлювали в разі 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 з лікування дисліпидемій (2016). Артеріальну гіпертензію діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта становив більше 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск більше 90 мм рт. ст. згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018).

Усі хворі, що потрапили до фінальної когорти (73 пацієнти), мали емоційні порушення субклінічного рівня та були обстежені лікарем-психіатром, який заперечив у них наявність рекурентного депресивного розладу (F 33.0-3) або депресивного епізоду різного ступеня тяжкості (F 32.0-3), а також генералізованого тривожного розладу (F 41.1) та змішаного тривожного і депресивного розладу (F 41.2) згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Емоційний стан пацієнтів та його зв'язок зі стресом оцінювали за допомогою опитувальника Depression, Anxiety and Stress-21. Про наявність тривожності говорили при загальному рівні однойменної шкали 9 балів та вище, про зниження настрою – при показниках шкали депресії понад 11 балів, а стресу – понад 13 балів за відповідною шкалою. Опитувальник надавали пацієнту на 2-гу–3-тю добу після ревазуляризації. Оцінювали його як психологічно стабільного для оцінки свого стану протягом 10–14 діб до події.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані представлено як середнє \pm стандартне відхилення від нормального розподілу та медіани. Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували метод Манна – Уїтні та Вальда – Вольфовиця. Ми використовували уніваріантний та мультіваріантний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, які можуть впливати на рівень МІФ. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95 % дові-

рчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження залучено 73 пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST з відновленням кровоплину ТІМІ-III віком у середньому ($58,37 \pm 10,34$) року. При порівнянні медіанних значень рівня МІФ у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST спостерігали статистично значуще підвищення концентрації МІФ відносно контролю ($2582,80$ [$1308,40$ – $4122,20$] та ($573,75$ [$397,80$ – $1016,75$] нг/мл відпо-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, залучених у дослідження

Показник	Значення показника
Вік, роки	$58,37 \pm 10,34$
Чоловіки	53 (72,6 %)
Жінки	20 (27,4 %)
Артеріальна гіпертензія	51 (69,9 %)
Цукровий діабет 2-го типу	5 (6,8 %)
Індекс маси тіла > 30 , кг/м ²	26 (35,6 %)
Гіперхолестеринемія	53 (72,6 %)
Куріння	49 (67,1 %)
Стабільна стенокардія до ІМ	22 (30,1 %)
ШКФ (формула Кокрофта – Голта), мл/хв	$83,22$ [$69,77$ – $107,41$]
ЗХС, ммоль/л	$5,08$ [$4,33$ – $5,87$]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,05$ [$0,82$ – $1,28$]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,97$ [$2,28$ – $3,89$]
Тропонін I, нг/мл	27 [11 – 38]
Лейкоцити крові, $\cdot 10^9$ /л	$10,8$ [$8,3$ – $12,3$]
МІФ, нг/мл	$2582,80$ [$1308,40$ – $4122,20$]

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (верхній – нижній кuartилі).

Таблиця 2

Ангіографічні та клінічні показники в пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n=73)
Локалізація ІМ	
Передня	39 (53,4 %)
Задня	32 (43,8 %)
Кількість ушкоджених коронарних артерій	
Одна	37 (50,7 %)
Дві	21 (28,8 %)
Три та більше	14 (19,2 %)
Кількість стенозів коронарних артерій	
Один стеноз	31 (42,5 %)
Комплексне ушкодження (два стенози і більше)	42 (56,2 %)
Ушкоджені коронарні артерії	
Стовбур	4 (5,5 %)
Ліва низхідна	52 (71,2 %)
Права	41 (56,2 %)
Обвідна	28 (38,4 %)
Ускладнення гострого періоду ІМ	
Загальна кількість	17 (23,3 %)
Killip II–III	5 (6,8 %)
Killip IV	2 (2,7 %)
Лікування на госпітальному етапі	
ЧКВ	43 (58,9 %)
ТЛТ + ЧКВ	30 (41,1 %)
ІАПФ / АРАІІ	59 (80,82 %)
Бета-адреноблокатори	61 (83,6 %)
Статин	73 (100 %)
Ацетилсаліцилова кислота	73 (100 %)
Клопідогрель	48 (65,8 %)
Тикагрелор	25 (34,2 %)
АМКР	5 (6,8 %)

ТЛТ – тромболітична терапія; ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; АРАІІ – антагоніст рецепторів ангіотензину II; АМКР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів.

Таблиця 3

Тривожність, депресія та стрес за 10–14 діб до індексної події за різними опитувальниками в пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n=73)
Тривожність за опитувальником DASS-21 > 9 балів	12 (16,4 %)
Кількість балів за тривожністю (DASS-21)	3 [1–6]
Депресія за опитувальником DASS-21 > 11 балів	7 (9,6 %)
Кількість балів за депресією (DASS-21)	3 [1–6]
Стрес за опитувальником DASS-21 > 13 балів	4 (5,5 %)
Кількість балів за стресом (DASS-21)	6 [2–9]

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (верхній – нижній кuartилі).

відно, $p < 0,001$), що свідчить про активацію утворення МІФ унаслідок індексної події. У *табл. 1* представлені базові характеристики залучених у дослідження пацієнтів – загальна група з відновленням кровоплину ТІМІ-III після первинного ЧКВ або тромболізісу/ЧКВ, у *табл. 2* – ангіографічні та клінічні показники пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST. Показники психологічного стану досліджуваних хворих за 10–14 діб до виникнення ІМ наведено в *табл. 3*.

Виявлено позитивну кореляцію між МІФ та рівнями 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.

Мульти- та уніваріантний логістичний регресійний аналіз показав статистично незалежну асоціацію між передньою локалізацією ІМ та рівнем МІФ, а також рівнем ХС ЛПНЩ, ЗХС, ступенем тривожності та депресії за опитувальником DASS-21 (*табл. 4*).

Отримані нами дані співвідносяться з даними W. Chan та співавторів, які виявили позитивну кореляцію між рівнем МІФ та розмірами ІМ, камер серця та негативну – з фракцією викиду ЛШ, визначеними на 3-тю добу та через 3 міс після індексної події. Автори дійшли до висновку, що рівень МІФ плазми підвищений у великій пропорції в пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST у першому зразку та що ці рівні можуть бути предикторними для фінального розміру ІМ і ступеня серцевого ремоделювання [5]. У нашому дослідженні

Таблиця 4

Уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на рівень МІФ у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	β	ВШ	95 % ДІ	p
Уніваріантний логістичний аналіз ($\chi^2=36,854$; $p=0,0083$)				
Вік	0,039732	1,0405	0,9509–1,1386	0,431
Артеріальна гіпертензія	-1,40116	0,2463	0,0356–1,7034	0,3871
Індекс маси тіла	0,061211	1,0631	0,9153–1,2348	0,1556
Кількість стенозів	0,71799	2,0503	0,6871–6,1183	0,4229
Куріння	0,64426	1,9046	0,2806–12,9280	0,1980
Локалізація ІМ	-1,26350	0,2827	0,0581–1,3742	0,5097
Стать	-1,16572	0,3117	0,0334–2,9102	0,0532
Цукровий діабет 2-го типу	-0,38999	0,6771	0,0296–15,4970	0,3064
Стабільна стенокардія до ІМ	-1,45436	0,2335	0,0276–1,9767	0,8071
Багатосудинне ураження	-1,44729	0,2352	0,0350–1,5811	0,1820
ХС ЛПВЩ	1,10428	3,0170	0,1245–73,1107	0,1366
ХС ЛПНЩ	1,70106	5,4797	1,3110–22,9051	0,4972
ЗХС	-1,43626	0,2378	0,0584–0,9682	0,0198
Тривожність (DASS-21)	-0,35332	0,7024	0,4843–1,0187	0,0450
Депресія (DASS-21)	0,58393	1,7931	1,1858–2,7113	0,0625
Стрес (DASS-21)	-0,086510	0,9171	0,6724–1,2509	0,0056
Тривожність (HADS)	-0,11106	0,8949	0,6432–1,2450	0,5848
Тривожність, бали	0,0013470	1,0013	0,8759–1,1447	0,5098
Мультіваріантний логістичний аналіз ($\chi^2=25,562$; $p=0,0003$)				
Локалізація ІМ	-1,01676	0,3618	0,1195–1,0951	0,0720
ХС ЛПНЩ	1,47519	4,3719	1,3897–13,7534	0,0116
ЗХС	-1,25591	0,2848	0,0955–0,8494	0,0243
Тривожність (DASS-21)	-0,44028	0,6439	0,4536–0,9140	0,0138
Депресія (DASS-21)	0,52805	1,6956	1,1731–2,4510	0,0050

дженні дані, отримані на момент госпіталізації, мають тенденцію до статистичної значущості ($p=0,0720$) та потребують подальшого вивчення.

У літературі доступні дані щодо окисованого ХС ЛПНЩ, який сприяє атерогенезу шляхом формування пінних клітин та підтримці прозапальної активації в субінтимі. Встановлено, що рівень окисованого ХС ЛПНЩ, який є складовою фракцією ХС ЛПНЩ та підвищується при ІМ, мультифокальному атеросклерозі, позитивно асоціюється

з експресією МІФ у антиген-презентуючих клітинах, міофібробластах/фібробластах, макрофагах/моноклеарах. Також є докази, що МІФ має безпосередню проатерогенну дію, яка частково пов'язана з порушенням кліренсу окисованого ХС ЛПНЩ у субінтимі [11]. Результати досліджень L. Chen та співавторів на моделі кролів підтвердили, що окисований ХС ЛПНЩ впливає на експресію МІФ у гладенькій мускулатурі судин, що може сприяти розвитку атеросклерозу за раху-

нок індукції змін фенотипу ГМК у міофібробласти, які мігрують у субінтиму артерій та підтримують локальну прозапальну активацію, інфільтрацію інтими оксидованого ХС ЛПНЩ, проліферацію ГМК, формування атероми та її дестабілізації. Більше того, МІФ-індукована продукція оксидованого ХС ЛПНЩ може знижувати репараційний потенціал резидентних клітин, що сприяє персистенції ендотеліальної дисфункції та погіршує механічні властивості судин [3, 6].

У нашому дослідженні лог-регресійний аналіз виявив асоціацію ХС ЛПНЩ та ЗХС з рівнем МІФ ($p=0,0116$ та $p=0,0243$ відповідно). С. Bay-Richter та співавтори показали, що депресія призводить до запалення. МІФ – важливий мультифункціональний цитокін, що синтезується, окрім серця, в головному мозку, його підвищення в плазмі асоціюється з дизрегуляцією гіпоталамо-гіттарно-адреналової осі та депресивними симптомами в пацієнтів. Дані авторів підтверджують, що МІФ залучений у формування симптомів депресії через механізм інтерферон- γ – метаболізм допаміну. У мишей з генетичною відсутністю МІФ спостерігали зниження депресивної поведінки [2]. За даними К.М. Edwards та співавторів, підвищений рівень МІФ асоціювався з високим рівнем депресії, який був виявлений за опитувальником Бека [9]. L. Conboy та співавтори виявили, що експресія МІФ відбувається в нейрогенних клітинах (стовбурових клітинах, клітинах, що підлягають проліферації, дозріванню). Функцію МІФ у проліферації клітин вивчали за допомогою генетичних (делеція гена МІФ) та медичних (лікування антагоністами МІФ) напрямків. Генетична делеція МІФ призводила до підвищеної тривожності та депресивно-подібної поведінки. Результатом розробки стало ствердження, що МІФ є потенційною терапевтичною цілью при проблемах, пов'язаних із тривожністю, депресією та когнітивними розладами [7]. Х.Т. Lu та співавтори порівнювали здорових мишей та тварин, які були схильні до помірного стресу, і виявили підвищення рівня прозапаль-

них цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α , С-реактивний протеїн, МІФ у мишей з помірним стресом порівняно зі здоровими. Автори довели, що хронічний фізіологічний стрес викликає запалення судин, що може призвести до розвитку атеросклерозу [14]. Т. Ху та співавтори досліджували рівень МІФ у пацієнтів після ішемічного інсульту та виявили, що його підвищення в плазмі крові пов'язано зі збільшенням ризику розвитку післяінсультної депресії протягом наступних 3 міс спостереження та може бути корисним при виявленні схильності до цього стану в ранніх стратегіях профілактики [17]. Отримані в нашому дослідженні дані про вплив ступеня зростання депресії та тривожності за опитувальником DASS-21 ($p=0,0138$ та $p=0,0050$ відповідно) на ступінь зростання МІФ підтверджують взаємозв'язок між цими складовими та доводять їх значення у процесах запалення при ІМ.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST виявлено статистично значущу позитивну кореляцію між макрофаг-інгібуючим фактором та рівнями 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.

2. Асоціація рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності та загального холестерину з рівнем макрофаг-інгібуючого фактора ($p=0,0116$ та $p=0,0243$ відповідно) підтверджує їх роль у розвитку інфаркту міокарда.

3. Вплив ступеня зростання депресії та тривожності за опитувальником DASS-21 ($p=0,0138$ та $p=0,0050$ відповідно) на ступінь зростання макрофаг-інгібуючого фактора підтверджує взаємозв'язок між цими складовими та доводить їх значення у процесах запалення при інфаркті міокарда.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистична обробка даних, опрацювання висновків – О.П., М.К.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – О.П., критичне рецензування тексту – М.К.; консультування – О.С.

Література

- Asare Y., Schmitt M., Bernhagen J. The vascular biology of macrophage migration inhibitory factor (MIF) Expression and effects in inflammation, atherogenesis and angiogenesis // Thromb. Haemost.– 2013.– Vol. 109 (03).– P. 391–398
- Bay-Richter C., Janelidze S., Sauro A. et al. Behavioural and neurobiological consequences of macrophage migration inhibitory factor gene deletion in mice // J. Neuroinflammation.– 2015.– Vol. 12.– P. 163. doi: 10.1186/s12974-015-0387-4.
- Berezin A.E. Endogenous vascular repair system in cardiovas-

- cular disease: The role of endothelial progenitor cells // Amer. Med. J.– 2019.– Vol. 12 (2).– P. 42–48. doi: 10.21767/AMJ.2018.3464.
4. Bloom J., Al-Abed Y. et al. MIF: Mood Improving/Inhibiting Factor? // J. Neuroinflammation. BioMed. Central. Ltd.– 2014.– P. 21. doi: 10.1186/1742-2094-11-11.
 5. 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.
 6. Chen L., Yang G., Zhang X. et al. Induction of MIF expression by oxidized LDL via activation of NF- κ B in vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis.– 2009.– 207 (2).– P. 428–423. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.021.
 7. Conboy L., Varea E., Castro J.E. et al. Macrophage migration inhibitory factor is critically involved in basal and fluoxetine-stimulated adult hippocampal cell proliferation and in anxiety, depression, and memory-related behaviors // Mol. Psychiatry. – 2011.– Vol. 16 (5).– P. 533–547. doi: 10.1038/mp.2010.15.
 8. Dzau V.J., Braun-Dullaeus R.C., Sedding D.G. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies // Nat. Med.– 2002.– Vol. 8 (11).– P. 1249–1256. doi: 10.1038/nm1102-1249.
 9. Edwards K.M., Bosch J.A., Engeland C.G. et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol // Brain. Behav. Immun.– 2010.– Vol. 24 (7).– P. 1202–1208. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.011.
 10. Ibanez B., James S., Agewall S. et al.; ESC Scientific Document Group. 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 (2).– P. 119–177.
 11. Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis // J. Clin. Biochem. Nutr.– 2012.– Vol. 51 (1).– P. 1–8. doi: 10.3164/jcbn.11-00020R1.
 12. Kong Y.Z., Yu X., Tang J.J. et al. Macrophage migration inhibitory factor induces MMP-9 expression: implications for destabilization of human atherosclerotic plaques // Atherosclerosis.– 2005.– Vol. 178 (1).– P. 207–215.
 13. Lampropoulos K., Kavvouras C., Megalou A. et al. Association between anxiety and depression in patients with acute coronary syndromes due to financial crisis // Kardiologia Polska.– 2016.– Vol. 74 (10).– P. 1154–1159. doi: 10.5603/KP.a2016.0059.
 14. Lu X.T., Liu Y.F., Zhao L. et al. Chronic psychological stress induces vascular inflammation in rabbits // Stress.– 2013.– Vol. 16 (1).– P. 87–98. doi: 10.3109/10253890.2012.676696.
 15. Müller I.I., 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. 76. doi: 10.1371/journal.pone.0038376.
 16. Sedding D.G., Boyle E.C., Demandt J.A.F. et al. Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease // Front. Immunol.– 2018.– Vol. 9.– P. 706. doi: 10.3389/fimmu.2018.00706.
 17. Xu T., Pu S., Ni Y. et al. Elevated plasma macrophage migration inhibitor factor as a risk factor for the development of post-stroke depression in ischemic stroke // J. Neuroimmunol.– 2018.– Vol. 320.– P. 58–63. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.003.
 18. 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). doi: 10.1371/journal.pone.0076206.
 19. Yüksel A., Bilgir F., Bilgir O. et al. Increased circulating macrophage migration inhibitory factor levels are associated with coronary artery disease // Clinics (Sao Paulo).– 2015.– Vol. 70 (3).– P. 169–172. doi: 10.6061/clinics/2015(03)03.

Асоціації рівня макрофаг-інгібіруючого фактора со степеню тривожности и депрессии у больных, перенесших инфаркт миокарда с елевацией сегмента ST

О.В. Петюнина¹, Н.П. Копица¹, О.В. Скрынник²

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Цель работы – исследовать ассоциации макрофаг-ингибирующего фактора (МИФ) с наличием тревожности, депрессии и стресса до события у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST.

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента с ИМ с элевацией сегмента ST и восстановлением кровотока ТІМІ-III в возрасте в среднем (58,37±10,34) года. Распределение тактики реваскуляризации было таким: 43 (58,9 %) пациентам проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство с использованием bare-metal coronary stent, 30 (41,1 %) – догоспитальный тромболитизис с последующим чрескожным коронарным вмешательством в течение 12 ч. Эхокардиографию провели в течение стационарного этапа лечения пациента. МИФ сыворотки крови определяли иммуноферментным методом. Тревожность, депрессию и стресс определяли с помощью опросника DASS-21.

Результаты и обсуждение. При сравнении медианных значений уровня МИФ у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST определялось статистически значимое повышение концентрации МИФ по сравнению с контролем (соответственно 2582,80 [1308,40–4122,20] и (573,75 [397,80–1016,75] нг/мл; $p < 0,001$). Выявлена позитивная корреляция между содержанием МИФ и уровнями тропонина I ($r = 0,33$; $p = 0,045$) и лейкоцитов крови ($r = 0,36$; $p = 0,039$), что подтверждает его участие в процессах воспаления и некроза. Унивариантный и мультивариантный

анализ выявил влияние степени нарастания депрессии и тревожности по опроснику DASS-21 (соответственно $p=0,0138$ и $p=0,0050$) на степень увеличения уровня МИФ.

Выводы. Полученные данные подтверждают взаимосвязь между уровнем МИФ и тревожностью и депрессией до ИМ, что свидетельствует об их влиянии на процессы воспаления.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, макрофаг-ингибирующий фактор, тревожность, депрессия.

Associations between macrophage inhibitor factor, anxiety and depression in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

O.V. Petyunina¹, M.P. Kopytsya¹, O.V. Skrynnik²

¹ L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The aim – to investigate associations between macrophage inhibitory factor (MIF) and anxiety, depression and stress in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. 73 patients with STEMI with TIMI-III aged 58.37 ± 10.34 were enrolled in the study. Revascularization tactics distribution was the following: 43 (58.9 %) patients underwent primary percutaneous coronary intervention using bare-metal coronary stent, 30 (41.1 %) – pre-hospital thrombolysis with subsequent percutaneous coronary intervention within 12 hours. Echocardiography was done during the period of hospitalization. Serum MIF was studied using the enzyme linked immunoassay method. Anxiety, depression and stress were determined with DASS-21 questionnaire.

Results and discussion. When comparing the median values of the MIF level in STEMI patients, a statistically significant increase in the MIF concentration relative to control group (2582.80 [1308.40–4122.20] and 573.75 [397.80–1016.75] ng/ml, $p < 0.001$). It evidences the activation of the formation of MIF after the index event. Positive correlation was determined between the level of MIF, the level of troponin I ($r=0.33$; $p=0.045$) and blood leukocytes ($r=0.36$; $p=0.039$) that confirms its involvement into inflammation and necrosis processes. The univariate and multivariate analysis revealed the effect of the degree of depression and anxiety growth on the DASS-21 questionnaire ($p=0.0138$ and $p=0.0050$, respectively) on the increasing of the MIF.

Conclusions. The data obtained confirm the relationship between the MIF and anxiety and depression prior the onset of myocardial infarction, indicating their influence on the processes of inflammation.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, macrophage inhibitory factor, anxiety, depression.