

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т.МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СТОРОЖЕНКО ТЕТЯНА ЄВГЕНІВНА

УДК: 616.127-005.8-036.11-092:612.112.3

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ ФАКТОРА ПРИГНІЧЕННЯ МІГРАЦІЇ МАКРОФАГІВ В
ПРОГНОЗУВАННІ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕПЕРФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю
222 «Медицина»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Тетяна СТОРОЖЕНКО

Науковий керівник: Копиця Микола Павлович, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Стороженко Т.Є. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів в прогнозуванні ефективності реперфузійної терапії гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Кардіологія). – ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2024. Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі фактора пригнічення міграції макрофагів та інших біомаркерів (розчинний супресор туморогенезу-2, С-реактивний білок, тропонін) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST з метою підвищення точності прогнозування ефективності реперфузійної терапії, розвитку ремоделювання лівого шлуночка та несприятливих подій.

Для досягнення поставленої мети до дослідження було залучено 134 пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, які були госпіталізовані в перші 12 годин захворювання та яким була проведена реперфузійна терапія шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Популяція пацієнтів складалась переважно з чоловіків 95 (71 %) із середнім віком (61,3 ± 10,4) років. Групу контролю склали 25 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи. Всім пацієнтам з гострим ІМ з елевацією сегмента ST було проведено оцінку ефективності відновлення епікардіального кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії за шкалою ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction), перфузії міокарда в режимі реального часу з визначенням ступеня контрастування міокарда по шкалі Myocardial Blush Grade (MBG) та аналіз динаміки сегмента ST за допомогою серійних ЕКГ, визначення рівнів біологічних маркерів до та після ЧКВ.

Включені в дослідження пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від наявності виявленого феномену невідновленого кровотоку (ФНК), який діагностувався при значенні рівня епікардіального кровотоку за шкалою TIMI менше 3 або наявності низького ступеня контрастування міокарда за шкалою MBG від 0 до 1 в поєднанні з недостатнім (менше 70%) зниженням амплітуди сегмента ST в найбільш інформованому відведенні ЕКГ через 90 хвилин після первинного ЧКВ. Оцінка ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) здійснювалася за допомогою трансторакальної ехокардіографії з доплерографією на 2-3 день після проведення первинного ЧКВ та повторного обстеження через 6 і 12 місяців. В ці ж терміни проводилась оцінка кінцевих точок (смерть, повторний ІМ, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН), порушення серцевого ритму).

За результатами нашого дослідження середній показник концентрації фактора пригнічення міграції макрофагів (macrophage migration inhibitory factor - MIF) в перші години гострого ІМ з елевацією сегмента ST становив 3 400 [2 089,0–5 571,0] пг/мл, що істотно перевищувало показники у здорових добровольців, де середня концентрація склала 721 [2 089,0–5 571,0] пг/мл, $p < 0,001$. Показники даного біомаркера достовірно корелювали з рівнем лейкоцитів крові ($r = 0,33$; $p = 0,0001$), С-реактивного білка (СРБ) ($r = 0,19$; $p = 0,032$), розчинного супресора туморогенезу-2 (soluble suppression of tumorigenesis-2 – sST2) ($r = 0,33$; $p = 0,001$), піковими значеннями тропоніну ($r = 0,44$; $p = 0,002$), підтверджуючи його участь у процесах запалення та некрозу міокарда.

Використання оригінального алгоритму діагностики з включенням шкал TIMI, MBG та оцінки динаміки сегмента ST дозволив виявити феномен невідновленого кровотоку у 32 (27 %) пацієнтів. Встановлено, що при пороговому рівні MIF понад 3 663 пг/мл можливо передбачати розвиток ФНК з чутливістю 74 % і специфічністю 72 % (AUC: 0,74; 95 % ДІ: 0,585–0,857; $p=0,002$). Пацієнти з ФНК мали значно вищі рівні MIF як до так і після ЧКВ, ніж ті, у кого ФНК не було виявлено (3 262 [2 260,5–5 951,5] пг/мл та

2 261 [1 324,0–3 400,0] пг/мл, $p = 0,004$; 3 287 [1 927,0–4 303,0] пг/мл та 2 008 [1 202,0 – 3 507,0] пг/мл, $p = 0,015$, відповідно).

Були представлені докази про активацію рівнів MIF під час гострої фази ІМ, які корелюють із структурно-функціональними змінами міокарда ЛШ у післяінфарктному періоді. Наявність високого рівня біомаркера у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST супроводжувалася статистично значущим розширенням порожнини ЛШ (кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів ЛШ, $p = 0,028$ і $p = 0,031$, відповідно), лівого передсердя ($p = 0,012$), розвитком вторинної мітральної регургітації ($p = 0,024$) та діастолічної дисфункції ($p = 0,012$). Рівень MIF до ЧКВ понад 2 694 пг/мл передбачав розвиток ремоделювання ЛШ у віддалений період з чутливістю 69,2 % та специфічністю 71,4 % ($p = 0,037$). В порівнянні з MIF, рівень sST2 більше 31,2 нг/мл прогнозував розвиток ремоделювання ЛШ також з високою чутливістю – 78,6 %, але меншою специфічністю – 58,3 % ($p = 0,03$).

Використання багатфакторної моделі з включенням до біомаркерів MIF і sST2 показників ФВ ЛШ в перші дні захворювання дало змогу підвищити точність прогнозування розвитку ремоделювання ЛШ через 6 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST (чутливість 77 %, специфічність 85 %).

Були встановлені порогові рівні MIF (більше за 2 484 пг/мл) та sST2 (понад 104,7 нг/мл), які відповідно з чутливістю 90 %, специфічністю 58 % ($p = 0,0003$) та чутливістю 75 %, специфічністю 96 % ($p = 0,0001$) прогнозували розвиток систолічної дисфункції ЛШ через 6 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

На підставі вивчення циркулюючих рівнів MIF проведена оцінка ризику розвитку несприятливих клінічних подій протягом 12 місяців спостереження після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Високий рівень MIF (понад 3 934 пг/мл) асоціювався з нижчою довгостроковою виживаністю та вищим ризиком серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гострим ІМ, із чутливістю 53 % та специфічністю 82 % (AUC: 0,70; 95 % ДІ: 0,578–0,753; $p = 0,001$). У групі хворих з ФНК виявлено більш тяжкий перебіг захворювання

у гострий період ($p = 0,002$) та протягом 12 місяців ($p = 0,01$) порівняно з пацієнтами без стану невідновленого кровотоку. У 15 (47 %) пацієнтів з ФНК спостерігалися ускладнення гострого ІМ у вигляді гострої лівошлуночкової недостатності, аневризми серця, фібриляції передсердь, тріпотіння шлуночків та стійкої шлуночкової тахікардії в госпітальний період. За 12 місяців спостереження 17 (53 %) пацієнтів групи з ФНК та 16 (26 %) пацієнтів групи з відновленим міокардіальним кровотоком досягли комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від усіх причин, повторний ІМ, інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або СН. Підвищені концентрації MIF у пацієнтів з ФНК до ЧКВ (більш за 5 033 пг/мл) мали високу дискримінаційну здатність щодо зниження систолічної функції ЛШ (чутливість – 50,0 %; специфічність – 91,7 %; AUC: 0,716; 95 % ДІ: 0,536 – 0,857; $p = 0,018$).

Мультиваріантний регресійний аналіз комбінованої кінцевої точки показав, що рівні MIF до або після ЧКВ ($p = 0,013$ та $p = 0,019$, відповідно) та рівні СРБ на 5-7 добу захворювання ($p = 0,03$) можливо розглядати як маркери несприятливого клінічного перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST протягом 12 місяців спостереження. Показники системного запалення за рівнем СРБ в перші години ІМ до ЧКВ не мали прогностичної цінності на відміну від MIF, лише на 5-7 добу захворювання СРБ показав прогностичну силу. Отримані результати дослідження дозволяють припустити, що MIF асоціюється з запальною реакцією, подібно до СРБ, але є більш специфічним та раннім, вже в перші години захворювання, біомаркером прогнозування негативних наслідків після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Це підтверджено результатами аналізу ROC-кривої, де специфічність MIF досягла 98 %.

Наукова новизна роботи полягає у підвищенні точності прогнозування ефективності реперфузійної терапії, розвитку феномену невідновленого кровотоку, ремоделювання ЛШ та несприятливих подій у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після первинного ЧКВ, на підставі вивчення біомаркера імунного запалення MIF, дозволяючи своєчасно виділити категорію

пацієнтів дуже високого ризику, акцентувати увагу лікарів на призначенні оптимальної медикаментозної терапії вже в перші дні захворювання.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Харків), КНП «Полтавська обласна клінічна лікарня» (Полтава), КНП «Хмельницька обласна клінічна лікарня» (Хмельницький), КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» (Рівне).

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, феномен невідновленого кровотоку, біомаркери, фактор пригнічення міграції макрофагів, розчинний супресор туморогенезу-2, прогнозування.

SUMMARY

Storozhenko T.Y. The role of macrophage migration inhibitory factor in predicting the efficiency of reperfusion therapy in acute ST-elevation myocardial infarction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 222 – Medicine (Cardiology). – Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, 2024. The defense of the thesis will take place in the specialized scientific council of the Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, 2024.

The aim of this thesis was to assess the role of macrophage migration inhibitory factor and other biomarkers (soluble suppression of tumorigenesis-2, C-reactive protein, troponin) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), in order to enhance the accuracy of predicting the efficiency of reperfusion therapy, left ventricular remodeling and the occurrence of adverse events.

The study included 134 STEMI patients who were hospitalized within the first 12 hours of symptom onset and underwent reperfusion therapy with primary percutaneous coronary intervention (PCI). The mean age of patients was (61.3 ± 10.4) years, 95 (71%) were males. The control group consisted of 25 healthy individuals, matched by age and sex, who had no active complaints or any cardiovascular diseases. All STEMI patients underwent baseline examinations with evaluation of biomarkers levels before and after PCI. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Flow Grade was used to identify no-reflow along with the myocardial blush grade (MBG), complemented with ST-segment resolution analysis on serial ECGs.

Patients included in the study were divided into two groups depending on the presence of the no-reflow phenomenon, which was diagnosed by an epicardial blood flow with TIMI <3 or MBG 0-1 combined with insufficient (<70%) ST-segment amplitude reduction in the most informative ECG lead within 90 minutes after revascularization. Transthoracic echocardiography with Doppler imaging was used to

assess left ventricular (LV) remodeling on days 2–3 after primary PCI, re-evaluated after 6 and 12 months. The endpoints (death, repeated myocardial infarction, hospitalization for heart failure, heart rhythm disturbances) were assessed in the same time points.

The results of our study showed that the average concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) during the first hours of STEMI was 3 400 [2 089.0–5 571.0] pg/mL, which was significantly higher compared to healthy volunteers, where the average concentration was 721 [2 089.0–5 571.0] pg/mL, $p < 0.001$. This biomarker correlated significantly with white blood cell counts ($r = 0.33$; $p = 0.0001$), C-reactive protein (CRP) ($r = 0.19$; $p = 0.032$), soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) ($r = 0.33$; $p = 0.001$), and peak troponin levels ($r = 0.44$; $p = 0.002$), which may confirm its involvement in myocardial inflammation and necrosis processes.

The use of an original diagnostic algorithm, including the TIMI and MBG scales, ST-segment dynamics analysis, identified the no-reflow phenomenon in 32 (27 %) patients. The study established that a well-balanced cut-off value for MIF levels that predicted the no-reflow phenomenon was $> 3 663$ pg/mL, with a sensitivity of 74 % and a specificity of 72% (AUC: 0.74, 95 % CI: 0.585–0.857, $p = 0.002$). Patients with no-reflow had significantly higher pre- and post-PCI MIF levels compared to those without no-reflow (3 262 [2 260.5–5 951.5] pg/mL and 2 261 [1 324.0–3400.0] pg/mL respectively, $p = 0.004$; 3 287 [1 927.0–4 303.0] pg/mL and 2 008 [1 202.0–3 507.0] pg/mL, $p = 0.015$, respectively).

Early activation of MIF levels in the acute phase of STEMI was correlated with structural and functional changes of the LV during the post-infarction period. High MIF levels in STEMI patients were associated with significant LV enlargement (end-diastolic and end-systolic volumes, $p = 0.028$ and $p = 0.031$, respectively), left atrium enlargement ($p = 0.012$), development of secondary mitral regurgitation ($p = 0.024$) and diastolic dysfunction ($p = 0.012$). Pre-PCI MIF level $> 2 694$ pg/mL predicted the development of LV remodeling also with high sensitivity of 69.2 % and specificity of

71.4 % ($p = 0.037$). In contrast, an sST2 level > 31.2 ng/mL predicted LV remodeling with the same sensitivity of 78.6 % but lower specificity of 58.3 % ($p = 0.03$).

The use of a multivariate model, including MIF and sST2 biomarkers with LV ejection fraction during the first days of the disease, significantly improved the prediction of LV remodeling 6 months after STEMI (sensitivity 77 %, specificity 85 %).

Threshold levels of MIF $> 2\,484$ pg/mL and sST2 > 104.7 ng/mL predicted LV systolic dysfunction 6 months after STEMI with sensitivity 90 %, specificity 58% ($p = 0.0003$) and sensitivity 75 %, specificity 96% ($p = 0.0001$).

During the 12-month follow-up after STEMI, we assessed the risk stratification of adverse clinical events based on circulating MIF levels. High MIF level ($> 3\,934$ pg/mL) was associated with poorer long-term survival and higher risk of cardiovascular complications in patients with STEMI with a sensitivity 53 % and a specificity 82 % (AUC: 0.70, 95 % CI: 0.578–0.753, $p = 0.001$). Patients with no-reflow had worse short- and long-term outcomes compared with patients without no-reflow ($p = 0.002$ and $p = 0.01$, respectively). In-hospital complications such as acute left ventricular failure, cardiac aneurysm, atrial fibrillation, ventricular flutter, and persistent ventricular tachycardia were observed in 15 (47 %) STEMI patients with no-reflow. Over 12 months of follow-up, 17 (53 %) patients in the no-reflow group and 16 (26 %) patients in the group without no-reflow reached the composite endpoint, including all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina or heart failure. Elevated pre-PCI levels of MIF in patients with no-reflow ($> 5\,033$ pg/mL) had a high discriminative capacity for predicting reduced LV systolic function (sensitivity – 50.0 %, specificity – 91.7 %, AUC: 0.716, 95 % CI: 0.536–0.857, $p = 0.018$).

Multivariate regression analysis of the combined endpoint showed that pre- or post-PCI MIF levels ($p = 0.013$ and $p = 0.019$, respectively) and CRP levels on days 5-7 of the disease ($p = 0.03$) could be considered as markers of adverse clinical outcomes within 12 months after STEMI. The indicators of systemic inflammation, measured by CRP levels, did not have prognostic value in the first hours of acute

myocardial infarction before PCI, unlike MIF. Only on day 5-7 after revascularization, CRP demonstrated predictive power. Our findings suggest that MIF is associated with an inflammatory response similar to CRP, but as a more specific and earlier biomarker, detectable within the first hours of the disease, for predicting adverse outcomes after STEMI. This is confirmed by the ROC curve analysis, where the specificity of MIF reached 98 %.

The innovative aspect of this study is to enhance the accuracy of predicting the efficiency of reperfusion therapy, the development of the no-reflow phenomenon, LV remodeling and adverse events in STEMI patients after primary PCI by assessing the immune-inflammatory biomarker MIF. This approach allows physicians to identify high-risk patients from the first days of the disease and optimize pharmacotherapy in a timely manner.

The main results of the research are implemented in the practice of healthcare institutions of Ukraine: intensive care unit of the L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Khakiv), Municipal Non-Profit Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital" (Poltava), Municipal Non-Profit Enterprise "Khmelnyskyi Regional Clinical Hospital" (Khmelnyskyi), Municipal Enterprise "Rivne Regional Clinical Hospital named after Yuriy Semeniuk" (Rivne).

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, no-reflow phenomenon, biomarkers, macrophage migration inhibitory factor, soluble suppression of tumorigenesis-2, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kopytsya M, Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Prognostic role of macrophage migration inhibitory factor in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention. Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science". 2019;6(33):20-25.

doi:10.15587/2519-4798.2019.185453.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з характером перебігу післяінфарктного періоду протягом 6 місяців, написано та підготовлено статтю до друку.

2. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Berezin A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in STsegment Elevation Myocardial Infarction. Pharmacophore. 2021;12(4):56-67.

doi:10.51847/U9xKYWV7iV.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено аналіз та інтерпретацію отриманих даних, вивчено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST, написано та оформлено статтю до друку.

3. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2021;(4):19-28.

doi:10.30978/UTJ2021-4-19

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих даних та інтерпретацію результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з маркерами запалення та розвитком патологічних структурно-функціональних змін лівого шлуночка, написано та оформлено статтю до друку.

4. Петюніна О, Копиця М, Вишневська І, Стороженко Т, Кобець А. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2022;(1-2):23-30. doi:10.30978/UTJ2022-1-23.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих даних та інтерпретацію результатів, визначено асоціацію біомаркерів, у тому числі фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком патологічного ремоделювання лівого шлуночка, написано та підготовлено статтю до друку.

5. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N. Prediction of one-year adverse clinical outcomes by macrophage migration inhibitory factor in stemi patients. EUREKA: Health Sciences. 2022;(5):19-29. doi:10.21303/2504-5679.2022.002714.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців, написано статтю та підготовлено статтю до друку.

6. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N, Kis A, Kaaki M. The role of biomarker macrophage migration inhibitory factor in cardiac remodeling prediction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Wiad Lek. 2023;76(5pt1):911-919. doi:10.36740/WLek202305104.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка, написано та оформлено статтю до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Стороженко Т. Макрофаг-інгібуючий фактор та реперфузійне пошкодження у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 45.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено прогностичне значення макрофаг-інгібуючого фактора у розвитку реперфузійного пошкодження при гострому інфаркті міокарда, написані та оформлені тези до друку.

8. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. New biomarker for early prediction of myocardium reperfusion and cardiac remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. Eur J Heart Fail. 2020 Sept;22(Suppl. S1):327-328. doi:10.1002/ejhf.1963.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з виникненням ремоделювання лівого шлуночка на тлі невідновленого кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії, написані та оформлені тези до друку.

9. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Petyunina O, Babichev D. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of adverse outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2020 Sept;22(Suppl. S1):42-43. doi:10.1002/ejhf.1963.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено участь фактора пригнічення міграції макрофагів у несприятливому перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, написані та оформлені тези до друку.

10. Вишневіська І, Стороженко Т, Біла Н. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів під час гострого інфаркту міокарда. В: Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень». 2020 черв. 12; Київ, Україна; 2020: с.81. doi:10.36074/12.06.2020.v1.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

11. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor and myocardial reperfusion injury after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. Atherosclerosis.2020Dec.;315:228-229 doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.718

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, оцінено прогностичне значення фактора пригнічення міграції макрофагів у розвитку реперфузійного пошкодження міокарда після первинного черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

12. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of reperfusion myocardial injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020 Nov.;41(Suppl.2):ehaa946.3664.doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3664

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено прогностичне значення макрофаг-інгібуючого фактора у розвитку невідновленого коронарного кровотоку у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, написані та оформлені тези до друку.

13. Вишневіська І, Стороженко Т. Інгібуючий фактор міграції макрофагів та феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(Дод.2):50-51.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, оцінено ефективність відновлення коронарного кровотоку при гострому ІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення фактора пригнічення міграції макрофагів, написані та оформлені тези до друку.

14. Стороженко Т, Копиця М, Вишневіська І. Новий біомаркер в прогнозуванні ефективності реперфузійної терапії гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 142. **Особистий внесок здобувачки:** розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

15. Вишневіська І, Стороженко Т, Копиця М. Інгібуючий фактор міграції макрофагів як предиктор феномену «no-reflow» та інших

несприятливих подій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 24. **Особистий внесок здобувачки:** розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з характером післяінфарктного перебігу, написані тези.

16. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І. Роль інгібуючого фактора міграції макрофагів в прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 138. **Особистий внесок здобувачки:** розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди, написані тези.

17. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of complications in patients with acute st- elevation myocardial infarction in acute and distant period. Atherosclerosis. 2021 Aug.;331:205-206. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.630

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

18. Vishnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with st-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):106. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком невідновленого кровотоку та виникненням несприятливих подій при гострому інфаркті міокарда, написані та оформлені тези до друку.

19. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytspya M, Pietienova L. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of poor outcomes and prognosis in patients with st-elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив фактора пригнічення міграції макрофагів на перебіг гострого інфаркту міокарда, написані та оформлені тези до друку.

20. Vishnevskaya I, Storozhenko T. Assessing the predictive power of biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

21. Стороженко Т. Клінічне значення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с. 47.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

22. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The predictive power of biomarker macrophage migration inhibitory factor in patients with st- segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2021 Oct.;42(Suppl.1):3282. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3282.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

23. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The biomarker macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2021 Oct.;42(Suppl.1):3283. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3283.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у ранній стратифікації ризику у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, несприятливих подій, написані тези.

24. Стороженко Т, Вишневська І. Роль макрофаг інгібуючого фактора в оцінці феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда. Український кардіологічний журнал. 2021;28(Дод.1):41.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

25. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Prognostic utility of the macrophage migration inhibitory factor in predicting of one-year adverse outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients. 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum. 2021 Dec. 2-5. The Live Virtual Experience. USA. Poster presentation.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих

результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ускладнень гострого інфаркту міокарда у віддаленому періоді, написані та оформлені тези до друку.

26. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. The role of macrophage migration inhibitory factor in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. Eur J Heart Faie. 2022;24(Suppl.S2):206. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда, написані та оформлені тези до друку.

27. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor as a marker for post-infarction heart failure 6-month after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані тези.

28. Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of left ventricular remodeling in STEMI patients. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569. **Особистий внесок здобувачки:** розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, аналіз даних, написані тези.

29. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Biomarkers as a prognostic factor for post-infarction adverse left ventricle remodeling 6-month after STEMI. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів

з розвитком патологічних структурно-функціональних змін лівого шлуночка, написані та оформлені тези до друку.

30. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Association of macrophage migration inhibitory factor and sST2 with left ventricular remodeling among st-elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2022 Aug.;355:38. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.196.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів та sST2 з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

31. Стороженко Т, Вишневська І. Прогностична цінність біомаркерів для ремоделювання лівого шлуночка при інфаркті міокарда з підняттям сегмента ST. В: Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена Дню науки; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 45.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію біомаркерів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

32. Storozhenko T, Kopytsya M, Vishnevskaya I, Petyunina O. Predictive capacity of inflammatory biomarkers for left ventricular remodeling among ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2023 Aug.;379(1_Supplement):S75.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.877.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію запальних біомаркерів з розвитком

ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Копиця М, Стороженко Т. Інгібітор фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;(3-4):73-78. doi:10.30978/UTJ2018-3-4-73.

Особистий внесок здобувачки: проведено огляд літератури, пошук досліджень ролі фактора пригнічення міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда, кардоваскулярних захворюваннях, написано та оформлено статтю до друку.

34. Копиця М, Стороженко Т, Вишневська І, Петеньова Л. Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Авторське право на твір № 101495 від 28.12.2020. Власник: ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Особистий внесок здобувачки: проведено збір матеріалу, обстеження хворих, аналіз даних, підготовлено опис винаходу для експертизи.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	34
1.1. Сучасні погляди на патогенетичні та діагностичні аспекти гострого ІМ з елевацією ST	35
1.2. Інвазивна стратегія лікування гострого ІМ з елевацією сегмента ST та оцінка ефективності реперфузійної терапії.....	45
1.3. Феномен невідновленого кровотоку: патофізіологія, наслідки.....	53
1.4. Фактор пригнічення міграції макрофагів та його роль в оцінці перебігу гострого ІМ.....	57
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1. Дизайн дослідження.....	65
2.2. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	69
2.3. Характеристика методів обстеження.....	75
2.3.1. Визначення факторів ризику, ступеня ускладнень та супутніх захворювань.....	75
2.3.2. Стратифікація ризику після гострого ІМ з елевацією сегмента ST... 79	79
2.3.3. Оцінка ефективності реперфузійної терапії.....	81
2.3.4. Ехокардіографічне дослідження	86
2.3.5. Лабораторна діагностика	88
2.4. Статистичні методи дослідження	91
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	93
3.1. Біологічна активність фактора пригнічення міграції макрофагів та його взаємозв'язок з ключовими біомаркерами імунозапалення у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST.....	93

3.2. Фактор пригнічення міграції макрофагів в якості предиктора феномена невідновленого кровотоку у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST	99
3.3. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого ІМ з елевацією сегмента ST	109
3.4. Фактор пригнічення міграції макрофагів як прогностичний біомаркер несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження після гострого ІМ з елевацією сегмента ST	123
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	138
ВИСНОВКИ	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
ДОДАТКИ	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМР	– антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
ВШ	– відношення шансів
ГЛШН	– гостра лівошлуночкова недостатність
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ІМ	– інфаркт міокарда
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
ЛКА	– ліва коронарна артерія
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
ММ	– маса міокарда
ОГ	– огинаюча гілка лівої коронарної артерії
ПКА	– права коронарна артерія
ПМША	– передня міжшлуночкова артерія
pST	– резольюція сегмента ST
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СРБ	– С-реактивний білок
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду
ФНК	– феномен невідновленого кровотоку
ХС	– холестерин

ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
AUC	– «area under curve» – площа під кривою
CKD-EPI	– «Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration» – співробітництво епідеміології хронічної хвороби нирок
E/A	– співвідношення швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення
E/e'	– співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапану
GLS	– «global longitudinal strain» - глобальний продольний стрейн
GRACE	– «Global Registry of Acute Coronary Events» – глобальний реєстр гострих коронарних подій
MBG	– «Myocardial Blush Grade» – ступінь почервоніння міокарда
MIF	– «macrophage migration inhibitory factor» – фактор пригнічення міграції макрофагів
sST2	– «soluble suppression of tumorigenesis 2 protein» – розчинний супресор туморогенезу-2
TAPSE	– «tricuspid annular plane systolic excursion» – систолічна екскурсія площини трикуспідального клапана
TIMI	– «Thrombolysis In Myocardial Infarction» – тромболізис при інфаркті міокарда
TnI	– тропонін I

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Попри значні покращення в лікуванні гострого ІМ з елевацією сегмента ST завдяки розвитку коронарної інтервенції та сучасної медикаментозної терапії, у деяких пацієнтів після перенесеного ІМ спостерігаються ускладнення [1-6]. Своєчасне відновлення кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії має вирішальне значення для порятунку життєздатного міокарда та покращення тривалого виживання пацієнтів [7-10]. При гострому ІМ з елевацією сегмента ST запускається низка механізмів, спрямованих на загоєння міокарда та зменшення зони некрозу. Ключову роль у цьому процесі відіграє запальна реакція, яку контролює нейрогуморальна система [11, 12]. Проте процес реперфузії парадоксальним чином може викликати каскад подій, які посилюють пошкодження клітин і погіршують відновлення скоротливої функції кардіоміоцитів [13]. Метаболічні, окислювальні та запальні процеси, індуковані ішемією та реперфузією, можуть призвести до порушення відновлення мікросудинного кровотоку, явище, відоме як феномен невідновленого кровотоку (ФНК) [14]. Мікросудинна обструкція атеротромботичними масами, зміна цілісності ендотелію внаслідок збільшення проникності та набряку судинної стінки, агрегація тромбоцитів, адгезія еритроцитів та лейкоцитів, ендотеліальна дисфункція та спазм мікросудин є основним патофізіологічним механізмом ФНК [15, 16]. Ці події призводять до тривалої гіпоксії тканин та посиленню запальної відповіді, що веде надалі до структурних і функціональних змін серця [17-19].

З огляду на це, визначення та впровадження в рутинну клінічну практику нових біологічних маркерів, які мають здатність передбачати ФНК, оцінити його вплив на перебіг гострого ІМ, дозволить оптимізувати своєчасне призначення патогенетичної терапії таким хворих та покращить подальший прогноз захворювання.

Під впливом ішемічного пошкодження міокарда вивільнюється плейотропний цитокін – фактор пригнічення міграції макрофагів (MIF), який є важливим регулятором запалення [20-23]. У гостру фазу він опосередковує кардіопротекцію за допомогою метаболічної активації, пригнічення апоптозу і оксидантного стресу [23-31]. При тривалій ішемії MIF спричиняє накопичення макрофагів у некротичному міокарді, стимулює продукцію лейкоцитів та інших прозапальних чинників, посилюючи запальні процеси та збільшуючи зону ураженого міокарда [20, 21, 32-34]. Однак даних щодо діагностичного та прогностичного значення цього біомаркера у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST недостатньо [34-39]. Зв'язок між концентрацією MIF і розвитком ФНК, патологічним ремоделюванням ЛШ, а також довгостроковим прогнозом гострого ІМ з елевацією сегмента ST потребує подальших досліджень, що і визначає актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Визначення ролі біохімічних та генетичних маркерів в прогнозуванні несприятливих подій у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST», номер державної реєстрації 0120U000071, роки виконання 2020-2022. Здобувач є співвиконавцем НДР. Здобувачем особисто проведено інформаційно-патентний пошук, опитування та огляд хворих на відповідність до критеріїв включення у дослідження, аналіз результатів інструментальних та лабораторних методів дослідження, оцінка стану хворих через 6 та 12 місяців після гострого ІМ, статистична обробка отриманих даних.

Мета дослідження: удосконалення оцінки ефективності реперфузійної терапії, прогнозування розвитку ФНК та несприятливих подій у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після первинного ЧКІ, на підставі вивчення патогенетичних механізмів імунного запалення шляхом визначення фактора

пригнічення міграції макрофагів, С-реактивного білку та розчинного супресора туморогенезу-2.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні **завдання**:

1. Визначити активність біомаркера імунозапалення MIF у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та в контрольній групі здорових добровольців.
2. Визначити взаємозв'язки між MIF та іншими біомаркерами (СРБ, sST2, TnI), які приймають участь в імунозапальних процесах при гострому ІМ.
3. Оцінити роль MIF та інших біомаркерів (sST2, TnI, СРБ) в патогенезі ФНК у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після реваскуляризації інфаркт-залежної коронарної артерії шляхом первинного ЧКВ.
4. Дослідити значення MIF, sST2 та СРБ в патогенетичних механізмах розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ після первинного ЧКВ.
5. Оцінити роль циркулюючого MIF у клінічному перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST на ранніх стадіях захворювання та протягом 12 місяців спостереження.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Предмет дослідження: клініко-гемодинамічні показники, динаміка рівнів MIF, sST2, TnI та СРБ у плазмі крові, вміст глюкози сироватки крові, концентрація креатиніну у сироватці крові, швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI, показники ліпідного обміну, ступінь ризику за шкалами TIMI і GRACE, ехокардіографічні показники структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка, ангіографічна оцінка реперфузії міокарда за класифікаціями TIMI та MBG, аналіз резолюції сегмента ST, аналіз кінцевих точок дослідження – смертність від усіх причин, повторний ІМ, інсульт, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії або СН, повторна реваскуляризація протягом 12 місяців спостереження.

Методи дослідження: загально-клінічні, анамнестичні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна полягає у вирішенні проблеми покращення результатів прогнозування перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST завдяки удосконаленню оцінки ефективності реперфузійної терапії, виявленню ФНК, пацієнтів високого ризику розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ та несприятливих подій шляхом визначення MIF та інших біомаркерів імунного запалення (CRP, sST2), що дозволяє в перші дні захворювання ідентифікувати пацієнтів, які потребують своєчасного проведення оптимальної медикаментозної терапії та ретельного супроводу протягом подгострої та хронічної фази захворювання.

Вперше встановлено важливість визначення рівнів MIF при проведенні первинного ЧКВ у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST для прогнозування виникнення ФНК. Проаналізовано взаємозв'язок біомаркера MIF з динамікою сегмента ST і ангіографічними характеристиками кровотоку інфаркт-залежної коронарної артерії, які ідентифікують порушення міокардіальної перфузії.

Доповнені наукові дані про участь MIF, CRP та sST2 в патогенетичних механізмах імунного запалення при гострому ІМ з елевацією сегмента ST.

Представлені докази про активацію рівнів MIF під час гострої фази ІМ, які корелюють із структурно-функціональними змінами міокарда ЛШ у післяінфарктному періоді, сприяючи прогресуванню СН. Використання комбінації біомаркерів MIF, sST2, кількості уражених коронарних судин, показника продольного стрейну та ФВ ЛШ підвищує точність прогнозу виникнення патологічного ремоделювання ЛШ після гострого ІМ.

Вперше на підставі вивчення циркулюючих рівнів MIF проведена оцінка ризику розвитку несприятливих клінічних подій протягом 12 місяців спостереження після гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

Наукову новизну роботи підтверджено авторським правом на винахід: «Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST» (Авторське право на твір №

101495 від 28.12.2020) Автори: Копиця МП, Стороженко ТЄ, Вишневська ІР, Петеньова ЛЛ. Власник: ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Практична значимість отриманих результатів.

Визначення циркулюючих рівнів MIF (порогове значення більш за 3663 пг/мл) дозволяє прогнозувати розвиток ФНК після проведення первинного ЧКВ у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST. Це дасть змогу лікарям практичної медицини оцінити ефективність реперфузійної терапії, своєчасно передбачати несприятливий перебіг захворювання та провести корекцію лікування з метою зменшення частоти серцево-судинних ускладнень після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

Обґрунтовано доцільність визначення сучасних біологічних маркерів MIF та sST2 (порогові значення більші за 2 484 пг/мл та понад 104,7 нг/мл, відповідно) для виявлення хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та загрозою виникнення патологічного ремоделювання ЛШ після індексної події. Використання розробленої моделі, що включає MIF, sST2 та ФВ ЛШ, дозволить підвищити специфічність і чутливість прогнозування віддаленого ремоделювання ЛШ після гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Це сприяє застосуванню персоналізованого підходу в лікуванні хворих, які перенесли гострий ІМ.

Для підвищення точності прогнозування довгострокового виживання пацієнтів після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST та попередження несприятливого перебігу захворювання доцільно використовувати порогові значення MIF до або після ЧКВ та СРБ на 5-7 добу.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Харків, Україна), КНП «Полтавська обласна клінічна лікарня» (Полтава, Україна), КНП «Хмельницька обласна клінічна лікарня» (Хмельницький, Україна), КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» (Рівне, Україна).

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем визначено напрям і дизайн дослідження, обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету та завдання, розроблено план і методологію дослідження. Проведено набір і забезпечено обстеження хворих з подальшим спостереженням протягом року. Аналіз лабораторних і інструментальних результатів дослідження, оформлення первинної медичної документації, створення електронної бази даних виконано особисто здобувачем. Самостійно проаналізовано і статистично оброблено отримані результати, сформульовано основні положення дисертації, висновки та розроблено практичні рекомендації. Дисертант забезпечила впровадження результатів дослідження у практичну діяльність клінічних закладів охорони здоров'я, підготувала матеріали до друку та презентувала отримані дані на науково-практичних конференціях.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на наступних конференціях: Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню науки, 22 травня 2020, (Харків, Україна); Heart Failure 2020 and the World Congress on Acute Heart Failure, 23-26 травня, 2020; Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень», 12 червня 2020 (Київ, Україна); 88th European Atherosclerosis Society Congress, 4-7 жовтня, 2020 (Женева, Швейцарія); ESC Congress 2020 - The Digital Experience, 29 серпня – 01 вересня 2020; XXI Національний конгрес кардіологів України, 22-25 вересня 2020 (Київ, Україна); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні», 22-23 квітня 2021 (Харків, Україна); Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення», присвячена

Дню науки, 21 травня 2021, (Харків, Україна); 89th European Atherosclerosis Society Congress, Virtual Congress, 30 травня – 2 червня 2021 (Гельсінкі, Фінляндія); Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure, 29 червня – 01 липня 2021; ESC Congress 2021 - The Digital Experience, 27 – 30 серпня 2021; XXII Національний конгрес кардіологів України, 20-24 вересня 2021 (Київ, Україна); 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum, Live Virtual Experience, 2-5 грудня 2021 (Вашингтон, США), Heart Failure 2022, 21 травня 2022 (Мадрид, Іспанія); 90th European Atherosclerosis Society Congress, 22-25 травня 2022 (Мілан, Італія); Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців», присвячена Дню науки, 24 травня 2023 (Харків, Україна); 91st European Atherosclerosis Society Congress, 21-24 травня 2023, (Мангейм, Німеччина).

Наукові досягнення та інноваційний напрямок дисертаційної роботи неодноразово було визнано та нагороджено дипломом I ступеня за перемогу в англomовній сесії на науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню науки. (22 травня 2020, Харків, Україна); дипломом II ступеня в рамках конкурсу молодих вчених на XXI Національний конгрес кардіологів України. (22-25 вересня 2020, Київ, Україна); стипендією молодого науковця Young Investigator Fellowship, the 89th EAS Virtual Congress 30 травня – 2 червня 2021, Гельсінкі, Фінляндія та Young Investigator Fellowship, the 90th EAS Congress, 22-25 травня 2022, Мілан, Італія; 12-місячною стипендією на стажування з інтервенційної кардіології в серцево-судинному центрі OLV, Алст, Бельгія; 12-місячним стажуванням від Європейського товариства атеросклерозу у програмі EAS Young Fellows Programme 2022/2023.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукових публікацій, серед яких 7 статей і 26 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, як

всеукраїнського рівню, так й міжнародного. Серед публікацій 4 статті представлено у журналах, внесених до переліку фахових видань України, та 3 статті у закордонних виданнях. Одержано 1 авторське право на винахід.

Структура й обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох підрозділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та чотирьох додатків. Список використаної літератури містить 302 джерел. Роботу ілюстровано 30 таблицями та 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

У цьому розділі надається огляд сучасних знань, які відображають більшість концепцій дисертації. Для відповідної оптимізації лікування пацієнтів з гострим ІМ необхідне базове розуміння клінічних процедур і принципів ранньої діагностики захворювання, швидкої ініціації реперфузійної терапії, а також управління ускладненнями для покращення результатів лікування та зменшення смертності пацієнтів.

Перша частина коротко описує етіологію та патофізіологію гострого ІМ з елевацією сегмента ST, методи діагностики. Наступна частина охоплює основні аспекти лікування гострого ІМ та оцінки ефективності реперфузійної терапії, включаючи показники успішності відновлення коронарного кровотоку та зменшення розміру інфаркту. У третій частині розглянуті механізми формування ФНК, фактори ризику та біомаркери, що прогнозують виникнення даного феномену. Заключна частина описує роль фактора пригнічення міграції макрофагів у патогенезі гострого ІМ, зокрема його вплив на запалення, ангиогенез та процеси ремоделювання ЛШ після інфаркту.

1.1. Сучасні погляди на патогенетичні та діагностичні аспекти гострого ІМ з елевацією ST

Понад півмільярда людей у всьому світі продовжують страждати від серцево-судинних захворювань, які є головною причиною смертності та інвалідності. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 році від ішемічної хвороби серця померло близько 9,1 мільйона людей, що становить 13 % від загального числа смертей. Поширеність ІМ серед осіб молодше 60 років становить близько 3,8 %, а серед людей старше 60 років — 9,5 % [40]. Спостерігається значна різниця у поширеності між чоловіками та жінками: ризик виникнення інфаркту у чоловіків майже в п'ять разів вищий, ніж у жінок. Україна входить до числа країн з найбільшим навантаженням від ішемічної хвороби серця. У 2016-2017 роках рівень захворюваності на гострий ІМ в Україні знизився на 2,4 %, досягнувши 129,3 випадків на 100 тисяч дорослого населення [41]. Показники смертності від інфаркту також показали тенденцію до зниження, проте в міських районах вони були значно вищі, ніж у сільських (в 1,86 разу). Згідно з останніми даними, Україна демонструє стабільно високі показники захворюваності на ІМ, що частково зумовлено незадовільним контролем факторів ризику, таких як високий артеріальний тиск, цукровий діабет, дисліпідемія, тютюнопаління та ожиріння [42]. В умовах війни та соціально-економічних труднощів доступ до медичної допомоги і профілактичних заходів погіршився, що може призвести до збільшення випадків важких форм захворювання та ускладнень.

Гострий ІМ з елевацією сегмента ST визначається як загибель кардіоміоцитів через тривалу ішемію. Цей стан виникає в результаті повного припинення або значного зменшення кровотоку в коронарній артерії, що забезпечує перфузію певної ділянки міокарда [43]. Зазвичай причиною порушення кровотоку є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки, що призводить до утворення тромбу [44, 45]. Іноді цей стан спричинений дисбалансом між потребою міокарда в кисні та його постачанням внаслідок

низки патологічних станів: гострої кровотечі з різким падінням гемоглобіну або стійкої тахіаритмії, сепсису, гіпертонічного кризу, гіпотензії, гострої СН, спазму коронарної артерії, дисфункції коронарної мікроциркуляції, розшарування коронарної артерії з або без інтрамуральної гематоми [46-49]. Показано, що частота підйому сегмента ST при ІМ 2 типу варіює від 3 % до 24 % [50, 51]. Механізми обох типів ІМ ілюстровані на рисунку 1.1.1.

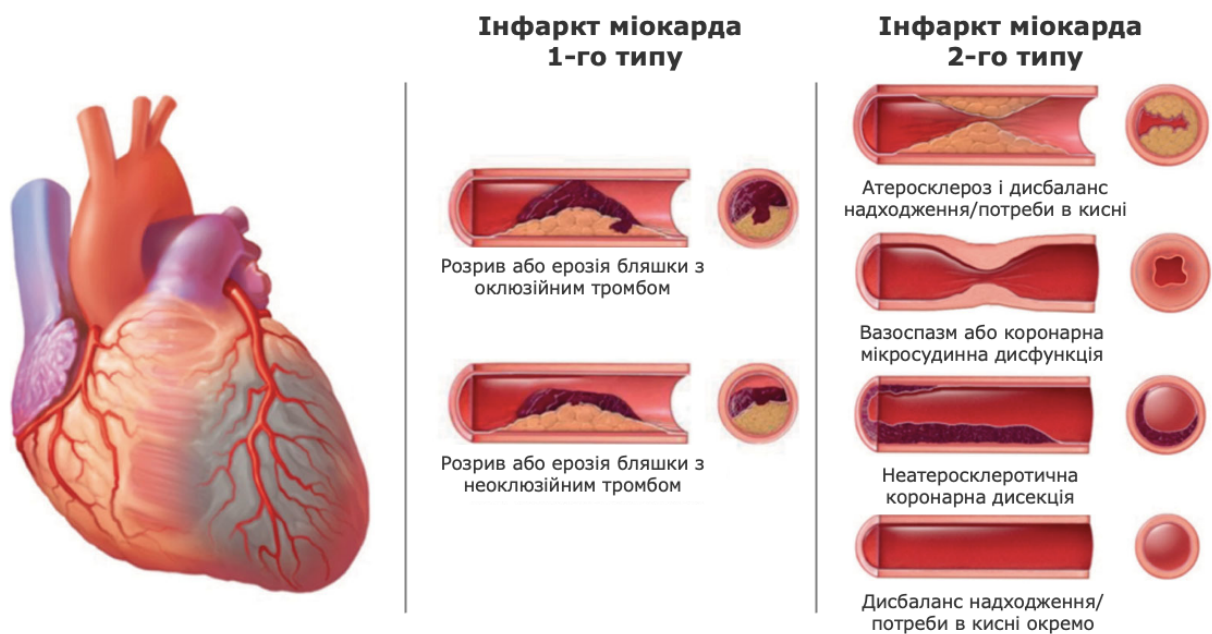


Рисунок 1.1.1 - Причини гострого ІМ. Зображення відтворені та адаптовані з [43].

Діагностика гострого ІМ з елевацією сегмента ST здійснюється шляхом аналізу клінічних симптомів, даних електрокардіограми, змін у рівнях біомаркерів некрозу міокарда, зокрема тропонінів, виявлення нових зон гіпо- або акінезії за допомогою неінвазивних методів візуалізації серця, а також виявлення оклюзії з наявністю тромба або значного стенозу коронарної артерії під час ангіографії [43, 52, 53].

Формування змін на ЕКГ під час гострого ІМ відбувається поетапно і залежить від стадії процесу — ішемії, пошкодження та некрозу. Кожна з цих

стадій характеризується певними змінами на ЕКГ, які відображають поступове ушкодження тканин серця (рис. 1.1.4):

- На ранній стадії ішемії, зміни на ЕКГ часто проявляються у вигляді депресії сегменту ST та інверсії зубця T. Депресія ST може бути горизонтальною або низхідною, вказуючи на зниження кровопостачання. Інверсія зубця T є ранною ознакою субендокардіальної ішемії.
- Коли ішемія триває, виникає пошкодження міокарда, яке проявляється підйомом сегменту ST. Підйом ST є безпосереднім маркером гострого пошкодження та вказує на те, що інфаркт активно прогресує.
- Поява патологічного зубця Q є важливим діагностичним критерієм для підтвердження ІМ, тобто стадії некрозу.

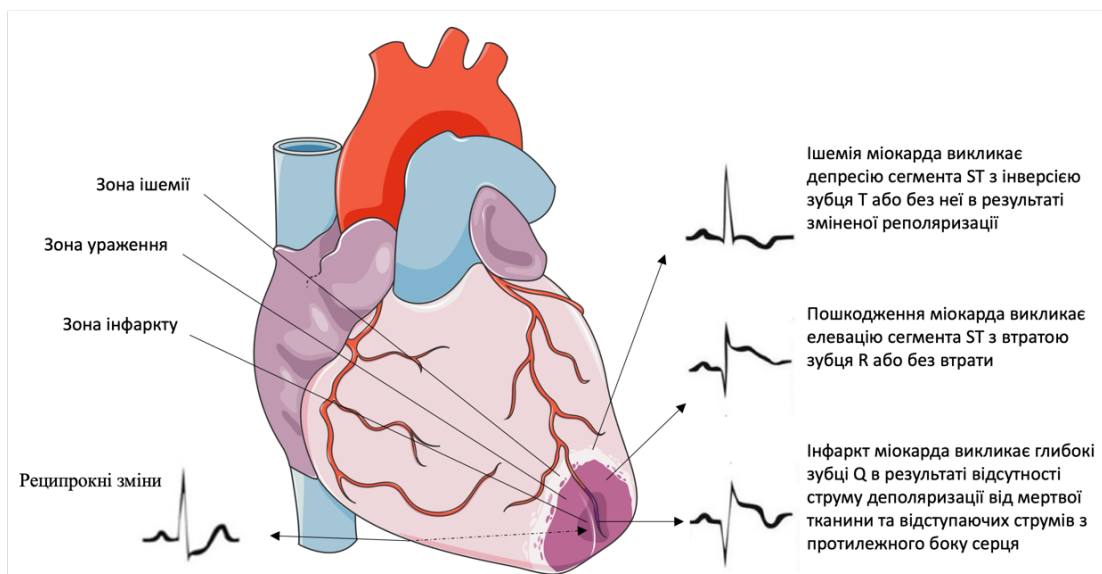


Рисунок 1.1.2 - Формування змін ЕКГ при гострому ІМ з елевацією сегмента ST.

Ішемія відображається на ЕКГ змінами зубця T, пошкодження – зміщенням сегмента ST, а некроз – патологічними змінами комплексу QRS.

Найчастіше елевація сегмента ST спостерігається у точці J на 1 мм або більше в декількох суміжних відведеннях ЕКГ, що відповідають певній

території міокарда, залежно від ураженої артерії. Загальноприйнятими критеріями елевації сегмента ST є [43, 52, 53]:

- 2,5 мм та більше у чоловіків молодше 40 років в відведеннях V2-V3,
- 2 мм та більше у чоловіків старше 40 років в відведеннях V2-V3,
- 1,5 мм та більше у жінок в відведеннях V2-V3,
- 1 мм та більше в інших відведеннях.

При аналізі форма сегмента ST зазвичай «куполоподібна». Іноді аналіз ЕКГ ускладнюється через зміни у комплексі QRS, які виникають при штучному кардіостимулюванні, блокаді лівої ніжки пучка Гіса, синдромі преекзитації та інших станах.

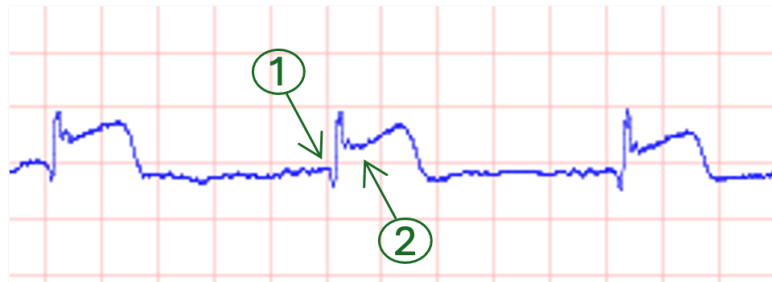


Рисунок 1.1.3 - Приклад електрокардіограми елевації сегмента ST. Поява зубця Q, показана стрілкою 1, служить точкою відліку, а стрілка 2 показує початок сегмента ST або точки J. Різниця між ними визначає величину зміщення.

Гострий ІМ прогресує через кілька чітко визначених стадій, кожна з яких має свої характеристики і зміни у структурі серцевого м'яза (рис. 1.1.4) [12, 54-58]:

1. Найгостріша стадія відома також як «стадія пошкодження» і триває від кількох хвилин до декількох діб. Зниження клітинного глікогену, релаксація міофібрил, ушкодження сарколеми та мітохондріальні порушення є першими змінами, що виявляються вже через 10–15 хвилин після початку ішемії. На ЕКГ можуть спостерігатися високі «коронарні» зубці T та підйом сегмента ST, який зливається з позитивним зубцем T, формуючи «монофазну криву».

2. Гостра стадія триває від декількох днів до трьох тижнів. В цей період формується зона некрозу, розширюються зони ішемії за рахунок зменшення зони пошкодження. Некроз кардіоміоцитів поширюється хвилеподібно від внутрішніх до зовнішніх шарів міокарда (від субендокарда до субепікарда) протягом кількох годин, якщо кровотік своєчасно не відновити. Розмір ураженої ділянки та тривалість розвитку патологічного процесу залежать від діаметру оклюдованої судини та від наявності колатерального кровотоку, який може компенсувати обмеження в основному кровопостачанні. На ЕКГ поступово з'являється патологічний зубець Q, сегмент ST починає наближатися до ізолінії, і формується негативний зубець T.
3. Підгостра стадія триває від трьох тижнів до трьох місяців. Це період, коли відбувається зникнення ознак гострого пошкодження. Зубець Q формується повністю, і ЕКГ показує повернення сегмента ST до ізолінії. В цій стадії негативний зубець T може бути глибоким і загостреним.
4. Рубцева стадія починається після трьох місяців і може тривати необмежено довго. На місці некрозу формується рубцева тканина, яка стабілізує стан міокарда. На ЕКГ реєструється стабілізація сегмента ST на ізолінії та патологічний зубець Q. Зубець T спочатку негативний, з часом може стати ізоелектричним або навіть позитивним.

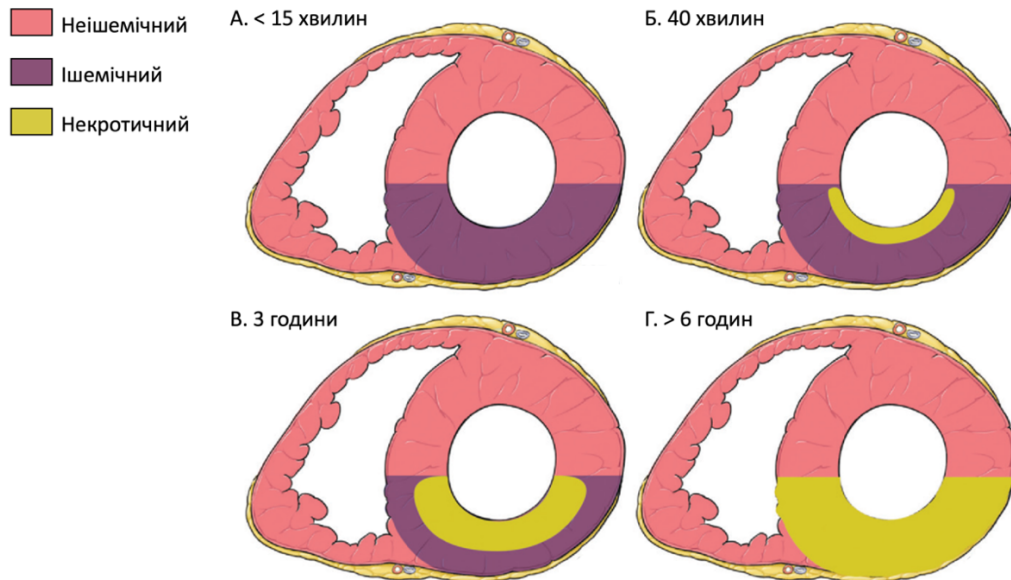


Рисунок 1.1.4 - Поперечний розріз шлуночка, який демонструє розвиток некрозу. (А) За 15 хвилин після початку ішемії міокард страждає, але інфаркт ще не формується. (Б) Через 40 хвилин спостерігається субендокардіальний інфаркт. (В) Протягом трьох годин інфаркт поширюється на середні шари міокарда. (Г) Після шести годин інфаркт стає трансмуральним, охоплюючи субендокардіальні та субепікардіальні шари. Зображення відтворено та адаптовано з [59].

Розташування гострого ІМ залежить від того, яка вінцева артерія чи її гілка уражена. Точна оцінка ІМ має важливе клінічне значення, оскільки локалізація інфаркту впливає на клінічні симптоми, лікування, можливі ускладнення та прогноз [43, 52]. Варіанти локалізації ІМ:

1. *Передній інфаркт міокарда* зазвичай викликаний оклюзією передньої міжшлуночкової артерії (ПМША) або її великих бічних гілок. ПМША живить передню стінку ЛШ, іноді задньодіафрагмальну поверхню ЛШ, більшу частину міжшлуночкову перегородку та верхівку серця. Інфаркти цих територій можуть бути критичними через велику зону ураження.
2. *Нижній інфаркт міокарда* виникає через ураження правої коронарної артерії (ПКА) або її гілок, яка живить задню частину міжшлуночкової

перегородки, задню стінку ЛШ, значну частину правого шлуночка, міжпередсердну перегородку та праве передсердя.

3. *Бічні інфаркти міокарда* виникають через ураження огинаючої гілка (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), що забезпечує кровопостачання бічної стінки ЛШ та лівого передсердя. Часто спостерігається в поєднанні з переднім або нижнім інфарктом, залежно від гілки, що була заблокована.
4. *Перегородковий інфаркт міокарда* зазвичай асоційований з ураженням ПМША та порушенням провідності серця.
5. *Задній інфаркт міокарда* менш поширений і може виникати через ураження ПКА або ОГ ЛКА, охоплюючи задню стінку ЛШ, більш складний для діагностики, потребує додаткових відведень.

Таблиця 1.1.1

ЕКГ зміни залежно від розташування ІМ

Елевация сегмента ST	Реципрокні зміни	Локалізація інфаркту
V1 - V4	-	Передній ІМ
V1, V2	-	Перегородковий ІМ
I, aVL, V5, V6	II, III, aVF	Бічний ІМ
II, III, aVF	I, aVL, V3-V6	Нижній ІМ
V7 - V9	V1 - V3	Задній ІМ

Біомаркери некрозу міокарда включають кардіоспецифічні протеїни, які з'являються в кровотоці в результаті пошкодження серцевого м'яза. До основних біомаркерів, що використовуються в клінічній практиці, відносять серцевий тропонін, креатинкіназу-МВ та міоглобін [60-64]. Але специфічність креатинкіназу-МВ і міоглобін значно нижча порівняно з тропоніном [65]. Тому тропонін є золотим стандартом для виявлення некрозу міокарда [43]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів та Європейського товариства кардіологів (ACC/ESC), будь-яке підвищення рівня тропоніну, що перевищує 99-й перцентиль верхньої межі норми у відповідних клінічних

умовах, вважається ознакою гострого ІМ [52, 66]. Він має високу специфічність до кардіоміоцитів і значно збільшуються при їхньому пошкодженні [67]. Рівні тропонінів починають підвищуватися протягом 3-12 годин після початку інфаркту, досягають піку приблизно через 24 години і можуть залишатися підвищеними до 14 днів, залежно від важкості пошкодження та індивідуальних особливостей пацієнта [68].

Коронарна ангіографія є важливим інвазивним методом для діагностики гострого ІМ з елевацією сегмента ST та подальшого його лікування [52, 53]. Під час проведення коронарної ангіографії можна візуалізувати стан коронарних артерій, виявити місця оклюзії або стенозів, які можуть спричиняти ішемію міокарда, та розробити відповідну стратегію лікування. Процедура включає введення контрастної речовини через катетер, зазвичай через радіальний або феморальний доступ, що дозволяє за допомогою рентгенівських променів чітко відображати кровотік у коронарних артеріях. Втім, як і будь-яка інвазивна процедура, вона несе певні ризики, такі як кровотеча з місця введення катетера, алергічні реакції на контрастний матеріал та випадки пошкодження артерій.

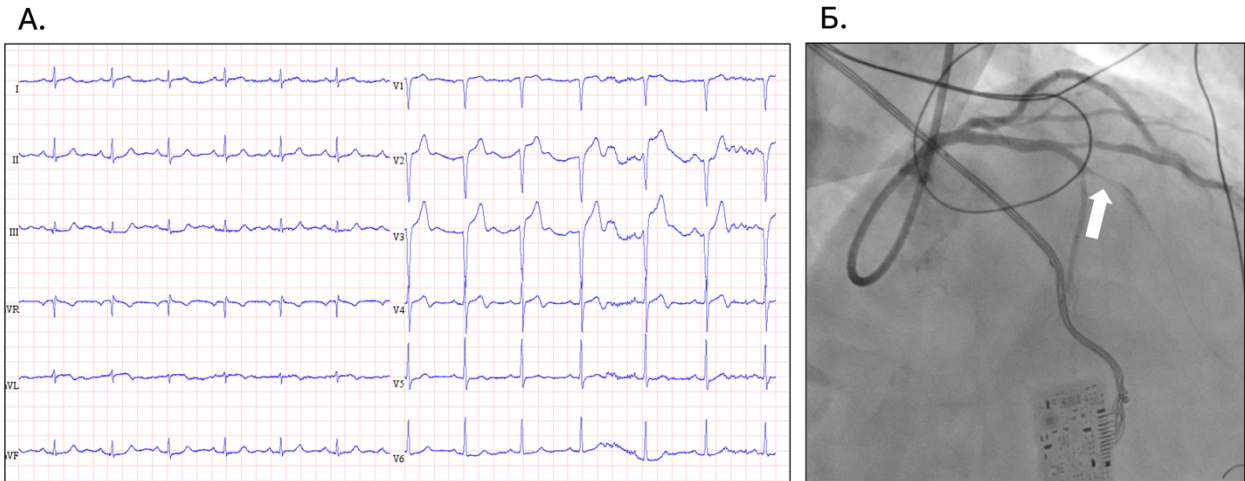


Рисунок 1.1.5 - Приклад гострого ІМ з елевацією сегмента ST: пацієнт з гострим болем у грудях, при надходженні до лікарні виявлено підвищення рівня тропоніну I до 5,86 нг/мл. (А) Передній ІМ з елевацією сегмента ST у передніх відведеннях V2-V4. (Б) Коронарна ангиограма демонструє оклюзія 100 % середнього сегменту ПМША, стеноз 40 % проксимального сегменту ПМША та стеноз 50 % першої діагональної гілки.

Після ІМ може розвинути патологічне ремоделювання серця, яке супроводжується дилатацією ЛШ та втратою значної частини скорочувального міокара. Клітинну відповідь на ішемію та некроз кардіоміоцитів можна поділити на кілька ключових фаз (рис. 1.1.6) [11, 12, 69]. Рання запальна фаза (до 4 днів) характеризується інфільтрацією пошкодженої тканини моноцитами $\text{Ly6C}^{\text{high}}$, запальними макрофагами (M1) та нейтрофілами. Моноцити посилюють експресію прозапальних цитокіні, таких як інтерлейкін (IL)-1 і фактор некрозу пухлин альфа ($\text{TNF}\alpha$). M1 макрофаги секретують протеолітичні ферменти, які розщеплюють ушкоджені клітини, готуючи міокард до подальшої регенерації. Потім слідує фаза загоєння (від 4 до 14 днів), під час якої домінують протизапальні моноцити Ly6C^{low} і макрофаги (M2), допомагаючи вирішити запалення та ініціювати репарацію тканин. У цей період відбувається активація фібробластів, їхня трансформація в міофібробласти, а також відкладення білків позаклітинного матриксу, що є ключовими для формування

рубцевої тканини та збереження структурної цілісності серця. Одночасно відбувається процес неоваскуляризації, забезпечуючи відновлення кровопостачання в уражених ділянках.

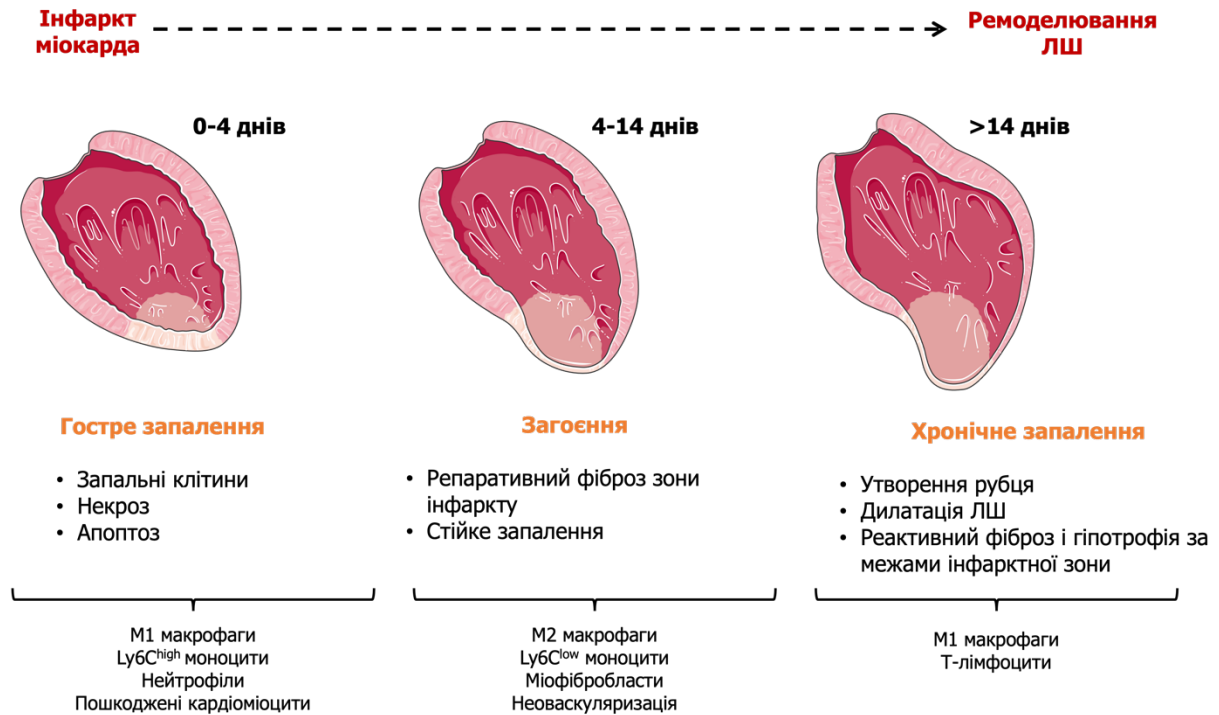


Рисунок 1.1.6 - Фази запалення та процес ремоделювання ЛШ після гострого інфаркту міокарда. Зображення відтворено та адаптовано з [11].

ІМ, що супроводжується більш інтенсивною запальною активацією, часто призводить до прогресуючої дилатації шлуночків і розвитку СН протягом тривалого часу на фоні стійкого запалення та інфільтрації тканин імунними клітинами. Хронічне запалення може свідчити про неповне завершення запальної реакції під час фази відновлення, яке згодом посилюється, або про повторну хвилю імунної активації.

1.2. Інвазивна стратегія лікування гострого ІМ з елевацією сегмента ST та оцінка ефективності реперфузійної терапії

Швидке та відповідне лікування при гострому ІМ з елевацією сегмента ST має вирішальне значення для мінімізації пошкодження серцевого м'яза та покращення прогнозу пацієнтів [70, 71]. Основна мета лікування полягає у швидкому відновленні кровотоку в ураженій коронарній артерії, процес, відомий як реперфузія міокарда. Існує два основних підходи до реперфузійної терапії гострого ІМ з елевацією сегмента ST: фармакологічний і механічний [52, 53, 72]. Фармакологічна реперфузія передбачає використання тромболітиків, які вводять внутрішньовенно для розчинення тромбу. Механічна реперфузія передбачає проведення ЧКВ з балонною ангіопластиком та встановленням стенту.

Рандомізовані клінічні дослідження показали, що первинне ЧКВ є оптимальною стратегією лікування гострого ІМ з елевацією сегмента ST, оскільки воно забезпечує краще відновлення кровотоку в інфаркт-залежній артерії порівняно з тромболітичною терапією [73-75]. Зокрема, первинне ЧКВ забезпечує повне відновлення кровотоку за шкалою Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) на рівні 3 у понад 90 % випадків, тоді як тромболітична терапія досягає цього рівня лише приблизно в 50 % випадків [76]. Покращення кровотоку за допомогою ЧКВ призводить до кращого збереження міокарда, функції ЛШ та підвищує довготривале виживання [70, 77]. Однак важливо, щоб первинне ЧКВ проводилося своєчасно, тому що затримка у виконанні реваскуляризації може зменшити її переваги. Згідно з медичними рекомендаціями, час між першим контактом з медичним персоналом та розширенням балону повинен складати не більше 90 хвилин [78-82]. Швидка ідентифікація пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST службами екстреної медичної допомоги і швидке транспортування до установ, що підтримують ЧКВ, мають вирішальне значення для дотримання цього графіка.

Для пацієнтів, які не можуть пройти своєчасне ЧКВ, тромболітична терапія залишається важливою альтернативою, особливо в регіонах, де немає легкого доступу до ЧКВ [83-86]. Останні дослідження показують, що комбінований підхід, який передбачає тромболізис з подальшим негайним проведенням ЧКВ, може підсилити ефективність обох методів лікування [87, 88].

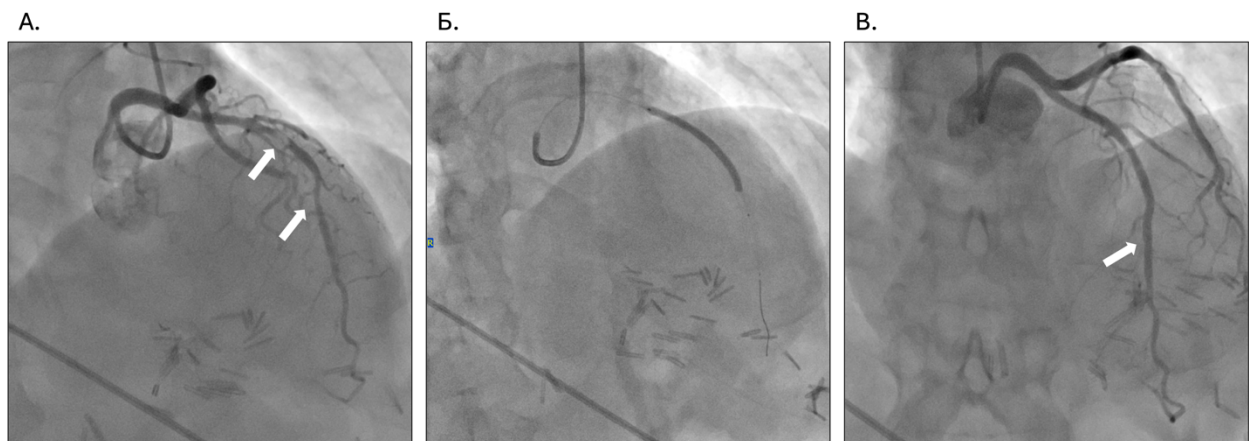


Рисунок 1.2.1 - Первинне ЧКВ у пацієнта з переднім гострим ІМ з елевацією сегмента ST. (А) Виявлено субоклюзію 99 % у середній частині ПМША (сегмент 7) та стеноз 50 % у дистальній частині ПМША (сегмент 8). (Б) Імплантовано два стенти з лікарським покриттям у ПМША, загальною довжиною 54 мм. (Г) Відновлено кровотік у ПМША до рівня ТІМІ 3, при цьому відмічається дисекція коронарної артерії дистального краю.

Додатково до відновлення кровопостачання, важливою складовою терапії є медикаментозне лікування з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і статинів [52].

Прогноз і рівень виживання після гострого ІМ з елевацією сегмента ST значною мірою залежать від розміру і локалізації інфаркту, розвитку ускладнень, таких як кардіогенний шок, і здатності своєчасно відновити кровоток у інфаркт-залежній коронарній артерії. Кардіогенний шок, що характеризується порушенням серцевого викиду та гіперперфузією, залишається

основною причиною внутрішньолікарняної смертності після гострого ІМ [8]. Найважливішим прогностичним фактором довгострокового виживання є збереження функції ЛШ. Дослідження показали, що окрім відновлення кровотоку, усунення основних метаболічних порушень та модуляція запальної реакції може покращити функцію ЛШ та зменшити ризик розвитку СН та аритмій [5, 6, 12, 89-91].

Оцінка ефективності реперфузійної терапії при гострому ІМ з елевацією сегмента ST

Ефективність реперфузійних терапій визначається своєчасним та повноцінним відновленням перфузії міокарда. Відновлення кровотоку в епікардіальній артерії не еквівалентно відновленню перфузії міокарда та припиненню ішемії через можливий розвиток ураження мікроциркуляторного русла та виникненню феномена невідновленого кровотоку (ФНК) [92, 93]. Частота даної патології спостерігається від 29 % до 66 % залежно від методу діагностики, що застосовується [94].

Сучасна оцінка глибини реперфузійного пошкодження та стратифікації ризику пацієнтів після ЧКВ базується на комплексному підході, що включає використання різноманітних діагностичних методів [52, 95-100]. Одним з найбільш доступних клініко-інструментальних предикторів успішності реперфузії є швидка резолюція сегмента ST [101, 102]. Цей метод передбачає порівняння двох електрокардіограм, знятих до і після коронарного втручання з інтервалом 60-90 хвилин. Є декілька методів аналізу зміни сегмента ST. Перший метод полягає у використанні відведення з максимальним первинним підняттям ST, а другий — аналізує загальну суму відхилень ST у всіх відведеннях з початковою елевацією. Локалізація ураження також важлива: при передньому інфаркті відзначається менше зниження сегмента ST, ніж при нижньому. Таким чином реперфузія вважається успішною, якщо відбувається резолюція ST на 70 % у випадках інфаркту нижньої стінки та на 50 % при передньому інфаркті [103]. Пацієнти з повною резолюцією сегмента ST зазвичай

мають значно нижчий рівень смертності від серцево-судинних захворювань, повторної госпіталізації з приводу СН та невідкладної реваскуляризації через 30 днів та у довгостроковій перспективі порівняно з тими, у кого часткова або відсутня резольуція [102, 104-106]. Однак, оцінка резольуції сегмента ST має свої обмеження, оскільки вона не завжди точно відображає остаточний стан міокардіальної перфузії. Цей метод може бути недостатньо чутливим до виявлення ФНК або інших порушень мікроциркуляції, які можуть виникати навіть після успішної реваскуляризації. Тому для більш точної оцінки стану міокарда бажано використовувати додаткові методи візуалізації, такі як магнітно-резонансна томографія (МРТ) або ехокардіографія з контрастуванням [96, 97, 100, 107, 108]. Ці методи дозволяють детально оцінити мікроциркуляцію та виявити зони мікросудинної обструкції, що є критичним для правильного планування подальшої терапії. Проте варто зазначити, що МРТ та контрастна ехокардіографія не завжди доступні для пацієнтів у критичному стані або через економічні фактори, що обмежує їх рутинне застосування. Інші методи візуалізації, які застосовуються для оцінки мікросудинної прохідності, такі як позитронно-емісійна томографія, сцинтиграфія міокарда та стрес-ехокардіографія, також мають обмежене застосування в гострій фазі ІМ через складність виконання та ризику, пов'язані з нестабільним станом пацієнта [109]. У багатьох випадках вони навіть протипоказані в цій клінічній ситуації через необхідність додаткового навантаження на серцево-судинну систему, що може погіршити стан пацієнта. Вони можуть використовуватися на більш пізніх етапах.

У зв'язку з цим, аналіз ангіографії та оцінка резольуції сегмента ST на ЕКГ залишаються найбільш актуальними та практичними методами діагностики у випадках гострого ІМ. Ангіографічні методики дозволяють детально оцінити ефективність реперфузії як на рівні епікардіальних артерій, так і на рівні міокарда. Для аналізу відновлення епікардіального кровотоку після проведення ЧКВ широко використовується шкала TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Flow Grade [110]. За цією шкалою виділяють чотири ступені

кровотоку: ТІМІ 0 – повна відсутність кровотоку; ТІМІ 1 – незначний кровотік; ТІМІ 2 – часткове відновлення кровотоку; ТІМІ 3 – повне відновлення кровотоку. ТІМІ 3 вважається показником успішної реваскуляризації епікардіальних артерій, проте навіть при досягненні цього рівня необхідна додаткова оцінка перфузії міокарда. Для цього рекомендується використовувати шкалу Myocardial Blush Grade (MBG), яка дозволяє в реальному часі визначити інтенсивність заповнення міокарду контрастом після ангіопластики [111-114]. За шкалою MBG виділяються такі ступені перфузії: MBG 0 – відсутність перфузії міокарда; MBG 1 – мінімальна перфузія; MBG 2 – перфузія в зоні кровопостачання інфаркт-залежної артерії, що є меншою порівняно з інтактними зонами; MBG 3 – нормальна перфузія, що відповідає перфузії інтактних артерій. Таким чином, використання шкал ТІМІ і MBG у поєднанні з ЕКГ забезпечує більш точну оцінку ефективності реперфузійної терапії та допомагає у прийнятті обґрунтованих клінічних рішень [95].

Таблиця 1.2.1

Основні методи діагностики ефективності реперфузійної терапії при гострому ІМ з елевацією сегмента ST

Метод діагностики	Принцип роботи	Переваги	Обмеження	Прогностичне значення
1	2	3	4	5
Електрокардіографія (ЕКГ)	Оцінка динаміки сегмента ST для визначення реперфузії.	Легкий у виконанні, неінвазивний метод.	Не завжди точно відображає стан мікроциркуляції.	Повна резольуція сегмента ST (>70%) асоціюється з кращими клінічними результатами, але має обмежену специфічність.
Ангіографія (ТІМІ і MBG)	Візуалізація коронарних артерій для оцінки кровотоку та перфузії міокарда.	Доступний метод під час ЧКВ, забезпечує швидку оцінку.	Можливі похибки в інтерпретації через варіабельність, пов'язану із суб'єктивною ангіографічною оцінкою.	Діагностичний критерій ФНК ТІМІ<3 і/або MBG<3. Є незалежними предикторами віддаленої смертності.
Резерв коронарного кровотоку (CFR)	Відношення максимального коронарного кровотоку під час гіперемії до кровотоку в стані спокою.	Оцінює загальну функцію як епікардіальних артерій, так і мікросудинного русла.	Залежить як від епікардіального, так і від мікросудинного опору, що ускладнює інтерпретацію. Можлива значна варіабельність кривих за рахунок серцевого ритму. Вимагає застосування гіперемічних агентів.	Знижений CFR (<2,0) вказує на мікросудинну дисфункцію та асоціюється з гіршим довгостроковим прогнозом.

Продовження таблиці 1.3.1

1	2	3	4	5
Індекс мікросудинного опору (IMR)	Вимірює мікросудинний опір під час гіперемії.	Специфічний для оцінки мікроциркуляції, добре корелює з мікросудинною дисфункцією.	Ручне введення фізіологічного розчину може бути причиною варіабельності. Вимагає застосування гіперемічних агентів.	Високий IMR (>40) пов'язаний з високим ризиком ФНК та несприятливими клінічними подіями.
Магнітно-резонансна томографія (МРТ)	Візуалізація міокарда з контрастуванням для оцінки перфузії та зони некрозу.	Висока точність, дозволяє оцінити зони мікросудинної обструкції та ступінь пошкодження міокарда.	Висока вартість, потребує часу і може бути недоступною в екстрених ситуаціях. Ідеальним часом для отримання найвищої прогностичної цінності МРТ є 1 тиждень після ЧКВ.	Дозволяє детально оцінити мікросудинну дисфункцію, корелює з довгостроковим прогнозом та функцією ЛШ.
Ехокардіографія з контрастуванням	Оцінка мікроциркуляції за допомогою контрастного агента.	Неінвазивний метод, забезпечує деталізовану візуалізацію мікроциркуляції.	Залежить від оператора та обмежена можливим поганим акустичним вікном. Найкраще реєструвати через 24–48 годин після ЧКВ.	Допомагає виявити мікросудинні проблеми, що впливають на відновлення функції міокарда, є найпотужним незалежним предиктором ремоделювання ЛШ після гострого ІМ.

Важливим предиктором функціонального відновлення міокарда після гострого ІМ з елевацією сегмента ST є збережена вазодилататорна здатність коронарної мікроциркуляції. Додаткова оцінка мікроциркуляторного русла за допомогою індексу мікросудинного опору («microvascular resistance index» – IMR) та резерву коронарного кровотоку («coronary flow reserve» – CFR) наприкінці невідкладного ЧКВ може бути цінним інструментом для виявлення мікросудинної дисфункції та прогнозування довгострокових подій у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [115-124]. CFR розраховується як співвідношення коронарного кровотоку під час максимальної гіперемії до кровотоку в стані спокою, що дає можливість оцінити здатність епікардіальних артерій до вазодилатації та функціональний стан мікроциркуляції. Нещодавно було показано, що CFR до 2,0 прогнозує мікросудинну обструкцію підтвержену на МРТ після гострого ІМ з елевацією сегмента ST з 79 % чутливістю, але з низькою специфічністю 34 % [119]. IMR, заснований на принципі термодилуції, дозволяє оцінити стан мікроциркуляції незалежно від інших гемодинамічних параметрів. Визначення мікросудинної дисфункції за

допомогою інвазивного методу, коли IMR більше за 40, та виявлення мікросудинної обструкції за допомогою серцевого МРТ демонструють подібний рівень ризику несприятливих подій у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після первинного ЧКВ [123]. Однак обидва методи потребують застосування гіперемічних агентів, що може ускладнювати їх використання під час ЧКВ у гострій фазі ІМ. Тому їх застосування повинно бути зваженим та індивідуально адаптованим до стану пацієнта, щоб максимізувати користь від процедури. В останні роки активно досліджуються нові індекси для оцінки мікроциркуляторної функції після невідкладного ЧКВ, які розроблені на основі безперервної термодилуції та використання фізіологічного розчину замість гіперемічних агентів («microvascular resistance reserve» – резерв мікросудинного опору (MRR), «resistive reserve ratio» – коефіцієнт резистивного резерву (RRR)) [125-127], а також методів, заснованих на ангиографії (IMR_{angio} розраховується на основі стандартних коронарних ангиографічних зображень із застосуванням тривимірного моделювання та обчислювального аналізу коронарного кровотоку) [128-131]. Цей підхід є перспективним для пацієнтів, які потребують невідкладної допомоги при гострому ІМ з елевацією сегмента ST, і може потенційно покращити діагностику як інфаркт-залежних, так і інфаркт-незалежних судин. Проте, незважаючи на обнадійливі результати початкових досліджень, для впровадження цих індексів у клінічну практику необхідні великі багатоцентрові дослідження.

Вивчається роль динаміки біологічних маркерів міокарда в крові для оцінки успіху реперфузійної терапії [132-142]. Серед них, серцеві тропоніни є найбільш специфічними та дослідженими [143, 144]. Раннє зростання серцевих ферментів може свідчити про пошкодження міокарда. Втім незначне підвищення тропонінів може також спостерігатися при неішемічних пошкодженнях міокарда, таких як застійна серцева недостатність, міокардит, тромбоемболія легеневої артерії, ниркова недостатність, рабдоміоліз або після кардіологічних хірургічних втручань. Ключовим аспектом у діагностиці ефективності реперфузійної терапії є спостереження за зміною рівня тропонінів

під час госпіталізації та через кожні 6 годин протягом доби [145, 146]. При успішній реперфузії відзначається швидший і більш високий підйом рівня біомаркерів з наступним зворотнім зниженням. Зокрема, попередні дослідження показали, що рівень тропоніну I через 60 хвилин після початку реваскуляризації достовірно вищий в групі хворих з відкритою інфаркт-залежною артерією [145]. Важливо враховувати динаміку тропонінів у контексті конкретної клінічної картини та інших діагностичних даних із встановленням причинно-наслідкових зв'язків. Значне підвищення тропоніну після початку реперфузійної терапії також може вказувати на серйозне реперфузійне пошкодження міокарда. Selvanayagam et al. продемонстрували, що пацієнти з високими рівнями тропоніну після ЧКВ мали нове ураження міокарда, підтверджене за допомогою МРТ із відстроченим контрастним посиленням [147]. Ступінь цього ураження міокарда прямо корелювала з рівнем тропоніну I через 24 години після процедури. Пацієнти з високими рівнями тропоніну до і тривало після ЧКВ мають вищий ризик збільшення розмірів зони інфаркту, розвитку СН, повторного інфаркту та смертності [148-151].

1.3. Феномен невідновленого кровотоку: патофізіологія, наслідки

Проведення черезшкірного коронарного втручання може супроводжуватися реперфузійним пошкодженням і мікросудинною обструкцією внаслідок складного механізму метаболічних розладів, які активізуються під час відновлення кровотоку в інфаркт-залежній артерії [14]. Порухення мікроциркуляції викликає ФНК, який характеризується гіперперфузією міокарда, незважаючи на успішну реканалізацію епікардіальної судини. Тривала гіпоксія призводить до посилення запального процесу, розширення зони ушкодження міокарда, патологічного ремоделювання серця та подальшого погіршення функції ЛШ [11]. Зважаючи на це, захист реперфузованого міокарда розглядається як важлива стратегія покращення результатів лікування після гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Описано ряд взаємодіючих механізмів, що пов'язують ішемічно-реперфузійне пошкодження з мікросудинним ураженням [13, 16, 152-154]:

1. Ішемічне пошкодження призводить до загибелі кардіоміоцитів, ендотеліальних клітин і формування інтерстиціального набряку з порушенням продукції оксиду азоту та подальшою обструкцією мікроциркуляції.
2. При реперфузії спостерігається пряме пошкодження кардіоміоцитів внаслідок різкого відновлення кровотоку на фоні порушеної мікроциркуляції та масивна інфільтрація тканин запальними нейтрофілами, що стимулює продукцію запальних цитокінів, вільних радикалів кисню, а також вивільнення вазоактивних речовин та протеолітичних ферментів.
3. Дистальна емболізація виникає внаслідок виходу атеротромботичних мас різних розмірів з епікардіальних артерій при розриві чи ерозії атеросклеротичних бляшок, зокрема при коронарних втручань. Емболи розміром більш за 200 мкм у діаметрі можуть призвести до повної закупорки мікросудин.

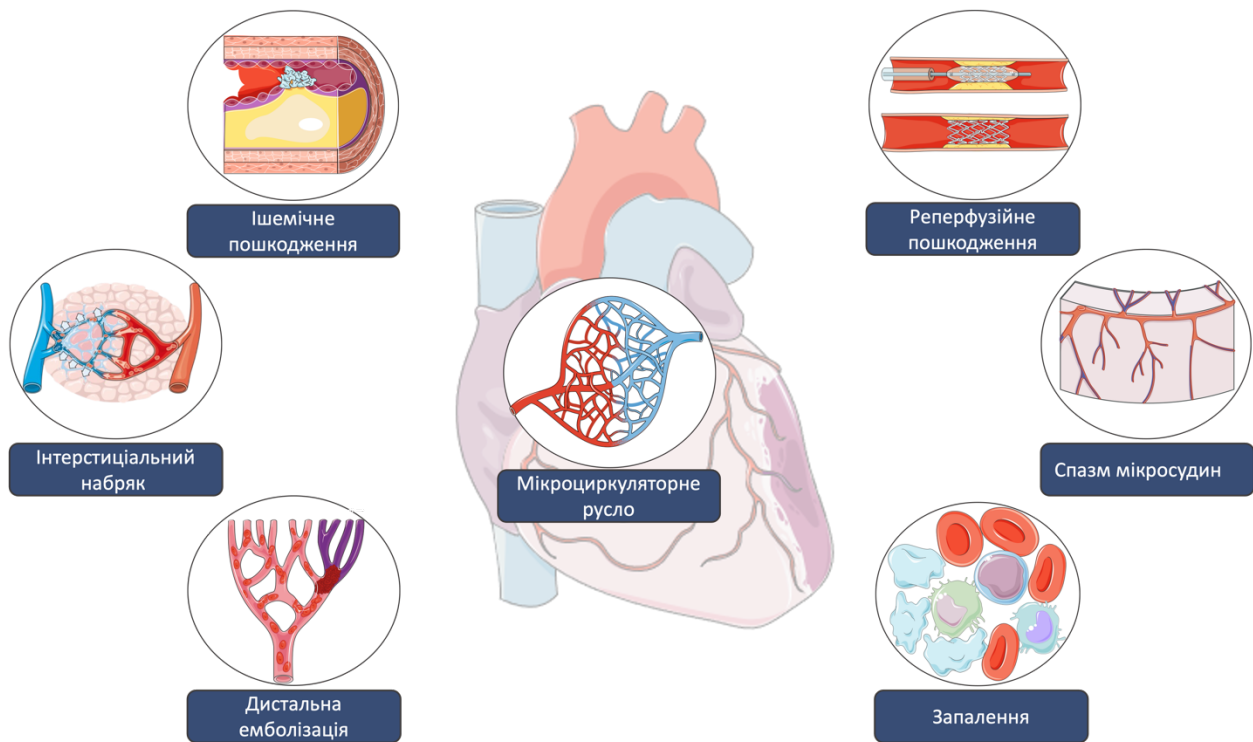


Рисунок 1.3.1 - Патолофізіологічні механізми феномена невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда.

Дуже важливо враховувати анатомічні та фізіологічні особливості коронарної мікроциркуляції для розуміння механізмів розвитку ФНК. Мікросудинне русло складається з артеріол, капілярів і венул [155]. Артеріоли, маючи відносно товсті стінки, діють як судини опору, підтримуючи прекапілярний тиск близько 45 мм рт. ст. Але при ішемії артеріоли можуть сприяти мікросудинній обструкції через порушення вазомоторного тону та підвищену схильність до утворення тромбів. Капіляри, які містять приблизно третину об'єму крові міокарда, забезпечують її транспортування під тиском 30 мм рт. ст. Під час ішемії або реперфузії капіляри звужуються, закупорюються та стискаються, знижуючи постачання тканин киснем і поживними речовинами. Венули демонструють обмежені судинні реакції, тому що мають слабшу гладку мускулатуру та нижчий гідростатичний тиск 15 мм рт. ст. Однак вони є ключовим місцем накопичення та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, посилюючи запалення. Слід зауважити, що наявна мікросудинна дисфункція може посилювати ступінь мікросудинної обструкції після ішемії та реперфузії, що

призводить до більш ніж чотирикратного збільшення ризику розвитку ускладнень [13, 156].

Існує індивідуальна схильність до розвитку мікроциркуляторних ушкоджень. Так, наприклад, цукровий діабет та гіперхолестеринемія погіршують реперфузію шляхом розвитку ендотелій залежного оксидантного стресу [157-160]. Жіноча стать розглядається як один із факторів ризику розвитку ФНК після ЧКВ, що можливо пов'язано зі схильністю до мікросудинної дисфункції, меншим розміром коронарних артерій, гормональними змінами, які підвищують протромботичну активність [161-164]. Додаткові дослідження виявили наступні фактори ризику ФНК: похилий вік, наявність у анамнезі ішемічної хвороби серця, багатосудинне захворювання, ураження проксимального відділу ПМША під час інфаркту, низький систолічний артеріальний тиск при госпіталізації, клас Killip 3 та вище для СН, низька фракція викиду (менше 30 % або 35 %) [161, 165-167]. До процедурних факторів належать тривалий час від появи болю до реваскуляризації, час реперфузії понад 6 годин, високий рівень тромботичного навантаження, низький початковий ступінь почервоніння міокарда (MBG 1 або менше) або початковий ТМІ 0, значна довжина ураження (більше 35 мм), діаметр коронарної артерії (як більше 3,5 мм, так і менше 2,5 мм), а також довжина стента (більше 20 мм) [161, 165, 167-169].

ФНК погіршує результат лікування та може призвести до розвитку аритмій, перикардитів, розриву міокарда, патологічного ремоделювання ЛШ, СН та підвищенням смертності протягом першого року [100, 170]. У пацієнтів з ФНК після гострого ІМ частіше спостерігаються більші розміри інфаркту, вищі показники внутрішньолікарняних ускладнень, триваліше перебування в лікарні, збільшення об'ємів ЛШ, вищий рівень СН і смертності порівняно з пацієнтами без ФНК [171-175]. Galiuto et al. використовуючи контрастну ехокардіографію для вимірювання перфузії міокарда, виявили, що ФНК після первинного ЧКВ проявляється протягом перших 24 годин і може спонтанно покращуватися у 50 % пацієнтів з часом [176]. Транзиторний ФНК, хоча і

пов'язаний з вищою смертністю порівняно з відновленим кровотоком, має кращі результати, ніж стійкий ФНК [177, 178]. Найбільший доведений позитивний ефект для попередження розвитку ФНК мають блокатори глікопротеїнових П2/Ша рецепторів, які можуть забезпечити додаткову реперфузію міокарда [52]. Однак терапевтичні підходи до корекції цього феномену залишаються предметом дискусії.

1.4. Фактор пригнічення міграції макрофагів та його роль в оцінці перебігу гострого ІМ

Структура та рецептори MIF, біологічні дії

Одним з перспективних наукових напрямків в кардіології є вивчення фактора пригнічення міграції макрофагів, який представляє собою плейотропний прозапальний цитокин. Він має ряд унікальних біологічних дій, в тому числі відіграє ключову роль в імунних відповідях організму, а також бере участь у регуляції запалення, проліферації клітин та ангиогенезі [22].

MIF виявлено в 1966 році як один з перших прозапальних цитокінів, що продукується активованими Т-лімфоцитами [179, 180]. Надалі вдалося визначити, що MIF може експресуватися макрофагами, моноцитами, тучними, дендритними, ендотеліальними і мезенхімальними клітинами, включаючи кардіоміоцити. Він міститься в попередньо сформованих внутрішньоклітинних пулах і швидко вивільняється у відповідь на різні клітинні стресори, такі як гіпоксія або інфекційний чинник [181, 182]. Це відрізняє MIF від більшості прозапальних цитокінів, які індукуються і синтезуються *de novo* [36].

Ген MIF людини розташований на хромосомі 22q11.2 і має довжину приблизно 800 нуклеотидів. Він володіє унікальною молекулярною структурою, складається з трьох екзонів і двох інтронів і кодує білок з 115 амінокислот (12,5 кДа) [183, 184]. Результати, представлені в дослідженнях G. Grieb et al. (2014), Georgios Pantouris et al. (2018), показують, що MIF має пряму хемокіноподібну функцію, завдяки чому відбувається мобілізація і акумуляція фагоцитуючих клітин у вогнищі запалення [185-187]. На молекулярному рівні ці процеси засновані на нековалентній взаємодії з рецепторами CD74, CD44, CXCR2, CXCR4 [188-192]. CD74 – це основний рецептор для MIF, який відіграє важливу роль в імунній відповіді, виступаючи як внутрішньоклітинний транспортер для інших білків та цитокінів [193]. CD44 бере участь у міграції клітин та їхній адгезії. Взаємодія MIF з CD44 сприяє мобілізації імунних клітин до місць запалення. CXCR2 та CXCR4 є хемокіновими рецепторами, що беруть

участь у хемотаксисі [21, 194, 195]. Взаємодія MIF з цими рецепторами впливає на пересування імунних клітин у відповідь на хемокінові сигнали. MIF впливає на виживання клітин, клітинний цикл, проліферацію та диференціацію шляхом активізації шляхів PI3K/Akt/mTOR та 5'аденозинмонофосфатактивованої протеїнкінази (АМФК) через комплекс CD74/CD44 [196].

Відзначається широка варіабельність MIF як у хворих пацієнтів, так і у здорових осіб. Концентрація даного хемокіна у здорових людей коливається в діапазоні від 0,56 нг/мл до 95,60 нг/мл, що відповідає різниці в 170 раз [197]. Такі фактори, як несвоєчасна обробка зразків крові, лікування антикоагулянтами, використання сироватки замість плазми, можуть привести до більш високих рівнів цитокіна. Застосування різних методів аналізу і наборів також може стати причиною розбіжності показників. Отже, врахування всіх можливих факторів впливу та стандартизація методів вимірювання вкрай важливі для отримання точних і надійних результатів.

Роль MIF у формуванні серцево-судинних захворювань

MIF відіграє важливу роль у формуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), які залишаються провідною причиною інвалідизації і смертності в усьому світі [198-200]. Попередні дослідження показали, що у пацієнтів з вперше діагностованою артеріальною гіпертензією та гіперліпідемією рівень плазмового MIF корелює з ендотеліальною дисфункцією [201]. Підвищення рівнів MIF супроводжувалося зниженням рівнів NO та активності eNOS. У пацієнтів, які пройшли аортокоронарне шунтування (АКШ), високі рівні MIF визначалися залежно від ступеня коронарного атеросклерозу [202]. Крім того, післяопераційне вивільнення MIF асоціювалося з значним зниженням післяопераційної частоти фібриляції передсердь і гострого ураження нирок [203, 204]. Існують дані, що MIF відіграє активну роль у розвитку ремоделювання ЛН та СН у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією [205].

В останнє десятиліття продемонстрована роль MIF у розвитку атеросклерозу [206-209]. Експресія MIF ендотеліальними і гладком'язовими

клітинами, моноцитами і Т-клітинами позитивно корелювала з прогресуванням захворювання та дестабілізацією атеросклеротичних бляшок [210-213]. Участь MIF в атерогенезі також підтверджено в експериментах, проведених на мишах, де зниження вмісту MIF призвело до зменшення осадження ліпідів і розміру атеросклеротичного ураження [214]. Попередні дослідження показали тісний зв'язок між MIF і гострим ІМ [20, 34-39]. Ведуться дискусії про те, до якої міри ранні циркулюючі рівні MIF корелюють з початком і ступенем некрозу міокарда. Дослідження, проведені на початку 2000-х років, виявили підвищення рівня MIF протягом 6 годин після появи перших симптомів у незначної кількості пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [24]. Надалі виявлено максимальну концентрацію плазмового MIF в першу добу після інфаркту, яка зберігалася протягом 2 тижнів і повернулася до вихідного стану через 21 день [32]. Дане спостереження вперше показало двофазну відповідь MIF при ішемії міокарда.

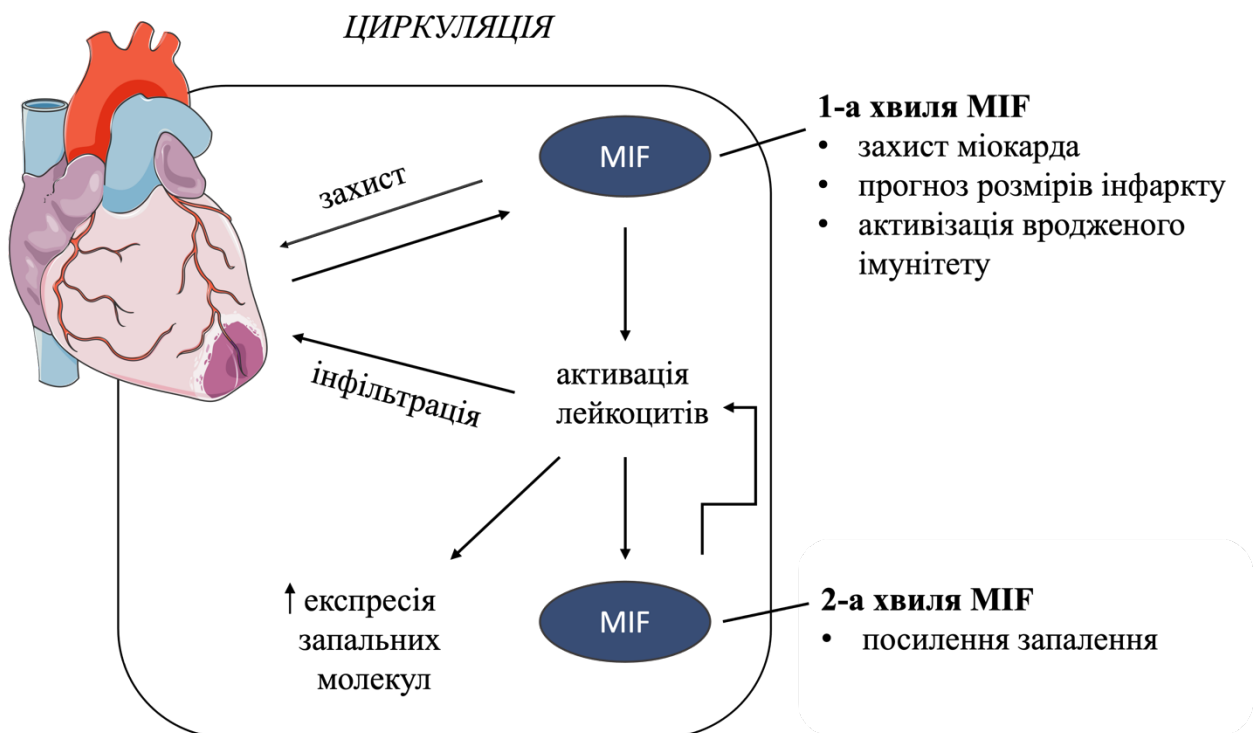


Рисунок 1.4.1 - Двофазна відповідь MIF при гострому інфаркті міокарда міокарда. Зображення відтворено та адаптовано з [20].

Роль фактору пригнічення міграції макрофагів у патогенезі гострого інфаркту міокарда

М. Takahashi et al. (2002), Yu Cheuk-Man et al. (2003) вперше продемонстрували, що MIF бере участь у патогенетичних механізмах гострого ІМ [24, 32]. У здоровому серці відзначалася слабка експресія MIF кардіоміоцитами. При гострому ІМ з елевацією сегмента ST протягом кількох годин підвищувався MIF у кардіоміоцитах, передуючи інфільтрації макрофагів в інфарктній зоні у перший день. Збільшення рівня MIF у сироватці крові після ІМ за рахунок вивільнення з цитоплазматичного білка міоцитів свідчить, що цей цитокін може швидко виділятися із пошкоджених клітин [23]. Рання та швидка регуляція та секреція MIF міоцитами в інфарктній зоні з подальшою активною запальною відповіддю, включаючи рясне накопичення та активацію макрофагів, показала, що MIF бере участь у пошкодженні міокарда за рахунок збільшення запалення. З іншого боку, рівні цитоплазматичного білка MIF у непошкодженій ділянці міокарда зберігалися підвищеними на початку ІМ. Можна припустити, що MIF приінфарктної зони додатково посилює запальну відповідь у зоні інфаркту, збільшуючи ступінь пошкодження міоцитів. У дослідженнях D.A. White та ін. (2013) також виявлено, що ІМ призводить до швидкого вивільнення MIF з міокарда в кровообіг, надалі MIF сприяє запальній інфільтрації міокарда [20]. Раннє збільшення циркулюючого MIF при гострому ІМ походить від ішемізованого міокарда. Про це свідчить підвищення рівня MIF у плазмі протягом 3 годин після ІМ, а також значне зниження його вмісту в зоні інфаркту. Після вивільнення MIF стимулює продукцію запальних медіаторів. Подібний механізм може сприяти розвитку хронічного запалення. Одним із аспектів запалення, яке контролюється MIF, є рекрутинг лейкоцитів [33, 34]. У більшості запальних реакцій лейкоцити потрапляють в уражену ділянку з кровотоку, використовуючи варіанти класичної парадигми згортання/адгезії/трансміграції для взаємодії з ендотеліальною поверхнею мікроциркуляторного русла в ураженій ділянці [215]. У серії досліджень було продемонстровано роль MIF у посиленні залучення нейтрофілів і клітин

моноцитарної лінії з кровотоку за допомогою широкого спектру механізмів [216]. MIF сприяв адгезивній функції ендотеліальних клітин через внутрішній вплив клітини на молекулу адгезії та експресію хемокінів.

5'-аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (AMФК) регулює шляхи генерування та споживання енергії, захищає серце від ішемічного пошкодження та апоптозу. MIF вивільняється в ішемізованому серці, де він стимулює активацію AMФК через CD74, сприяє поглинанню глюкози та захищає серце при пошкодженні [31, 217]. MIF модулює активацію кардіозахисного шляху AMФК під час ішемії, функціонально пов'язуючи запалення та обмін речовин у серці [21, 26, 28, 30]. Реперфузійне пошкодження частково опосередковується активацією c-Jun N-термінальної кінази (JNK). Ендогенний MIF пригнічує активацію JNK під час реперфузії та захищає серце від травм [25]. Перші докази *in vivo* на підтримку кардіозахисної ролі MIF у постішемізованому серці шляхом зниження окисного стресу представлені К. Koga et al. (2013), J. Pohl et al. (2016) [27, 29]. Таким чином, MIF швидко вивільняється з міокарда, що зазнав короткого періоду ішемії, та посилює поглинання глюкози за допомогою активації AMФК, інгібує JNK та послаблює окисний стрес, зменшуючи розмір інфаркту та зберігаючи серцеву функцію [218-220].

Перспективи використання MIF у діагностиці та прогнозуванні перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

Діагностика та своєчасне лікування гострого коронарного синдрому можливі завдяки використанню плазмових біомаркерів некрозу, таких як креатинфосфокіназа, міоглобін, тропоніни (TnI, TnT) [61-63, 65]. Найбільш чутливим для гострого ІМ з елевацією сегмента ST залишається серцевий Tn. Однак основним недоліком даних біомаркерів є те, що їхній рівень у плазмі підвищується в середньому лише через 6-12 годин після початку ангінозного болю у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST. В останні роки були розроблені високочутливі тропоніни (hsTn), які забезпечують підвищену

чутливість та більш ранню діагностику, але за рахунок зниження специфічності [67]. Крім того, Tn та інші біомаркери вивільняються некротичним міокардом, тому вони не можуть бути використані для визначення ішемії міокарда у ранні терміни. Виявлення специфічних маркерів ішемії міокарда на ранній стадії залишається актуальним завданням. Є дані про те, що MIF може бути використаний як предиктор розвитку гострого ІМ. Австралійські та китайські вчені встановили, що концентрація MIF у плазмі підвищується у значній частини пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, його рівні передбачають остаточний розмір інфаркту та ступінь ремоделювання серця [20, 187, 221]. Концентрація MIF у плазмі збільшувалась у 2,5 рази у мишей протягом 15 та 60 хвилин після оклюзії коронарної артерії порівняно з контрольною групою. Тоді як вміст MIF у міокарді з ішемією зменшувався на 50 %. Таким чином, експресія MIF у кровотоку походить із зони ішемії міокарда. Рівні TnI у плазмі підвищувалися незначно через 15 хвилин та помітно через 60 хвилин після ІМ. Рівні даного цитокіну у плазмі позитивно корелювали з розміром ішемії та ІМ.

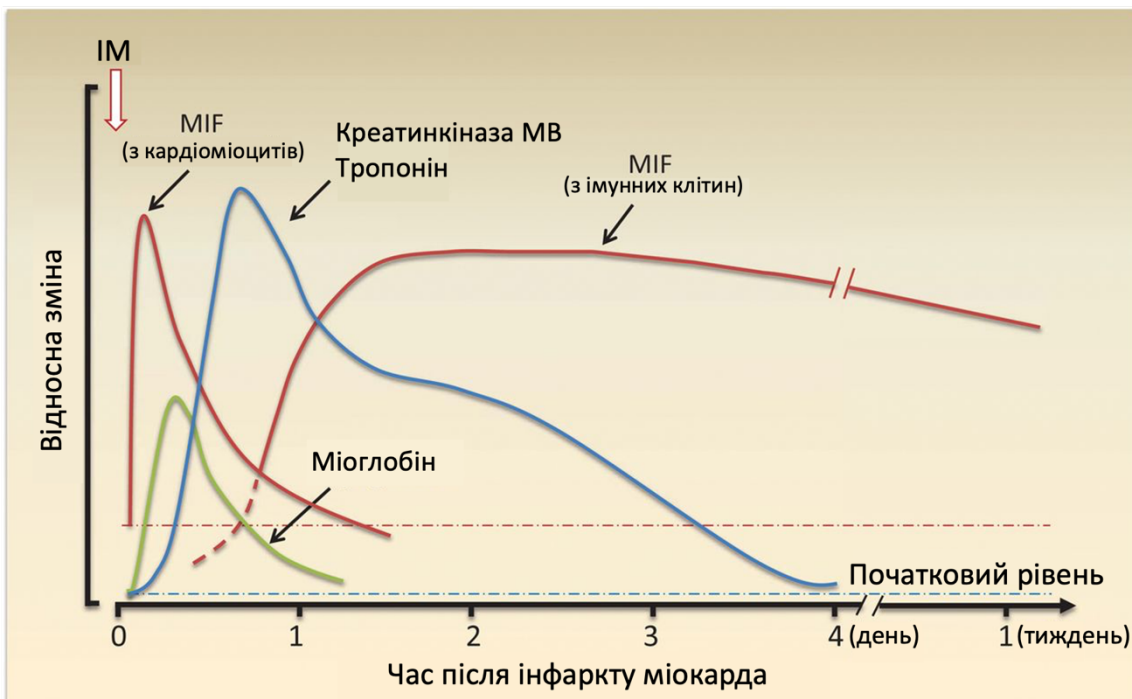


Рисунок 1.4.2 - Динаміка змін біомаркерів некрозу міокарда та MIF після гострого ІМ. Зображення відтворено та адаптовано з [36].

Група пацієнтів у Пекіні включала 332 хворих з гострим ІМ, яким здійснювався забір крові протягом 6 годин після появи ангінозного болю, але до початку реперфузії міокарда, 38 здорових добровольців та 26 пацієнтів зі стабільною стенокардією. Когорта пацієнтів у Мельбурні складалася з 42 хворих з гострим ІМ, у яких первинний забір крові виконаний до реперфузії міокарда, потім кожні 6 годин протягом 48 годин, 9 пацієнтів зі стабільною стенокардією, контрольна група включала 50 осіб. Рівні MIF у плазмі, визначені в середньому на 216-й хвилині (когорта Пекіна) та 211-й хвилині (когорта Мельбурна) від моменту появи симптомів, були збільшені у 68-71 % пацієнтів з гострим ІМ та вище за решту серцевих біомаркерів (19-50 %), крім hsTnI (75 %). У пацієнтів з гострим ІМ рівні MIF корелювали позитивно з розмірами ішемії та інфаркту, камерами ЛШ, негативно з фракцією викиду ЛШ, які вимірювалися на третій день та через 3 місяці. Інші серцеві біомаркери не відображали ступінь ремоделювання серця та остаточний обсяг ураження міокарда.

Перспективною є розробка лабораторних маркерів, специфічних для прогнозування ФНК [222]. Під час гострого ІМ підвищені рівні MIF асоціювалися зі збільшенням розмірів інфаркту, погіршенням функції ЛШ та несприятливими клінічними подіями, що свідчить про його потенціал як біомаркера для прогнозування ефективності реперфузійної терапії та розвитку ФНК [37, 221]. При реперфузії активація MIF є ранною відповіддю кардіоміоцитів на оксидативний стрес, коли ще немає незворотного пошкодження клітин. Пік вивільнення MIF спостерігається через 1-5 хвилин після реперфузії і корелює з тривалістю ішемії і ступенем порушення функції міокарда [32]. Клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, яким проводилася первинна ангіопластика, рівень MIF початково і через 12 годин після процедури корелював з максимальним вивільненням тропоніна, розміром некрозу міокарда та маркерами дисфункції і ремоделювання ЛШ [221]. Було показано, що MIF сприяє ендотеліальній

дисфункції, а також інфільтрації та активації запальних клітин, таких як макрофаги та нейтрофіли, що може ще більше посилювати мікросудинну обструкцію та погіршувати перфузію міокарда [20, 201].

Для більш точного прогнозування перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST, паралельно з MIF, доцільно оцінювати рівень розчинного супресора туморогенезу-2 (soluble suppression of tumorigenesis-2 – sST2). sST2 належить до сімейства рецепторів ІЛ-1 і відіграє важливу роль у процесах ремоделювання серця та запалення [223, 224]. Під час ішемії рівень sST2 значно підвищується, що сприяє розвитку фіброзу та створює умови для виникнення потенційно смертельних аритмій [225]. sST2 зв'язується з ІЛ-33, знижуючи його біодоступність, що позбавляє міокард захисних ефектів ІЛ-33 до фіброзу, гіпертрофії та апоптозу. Даний біомаркер пов'язаний із тяжкістю СН, гіршим прогнозом виживання та несприятливими серцево-судинними подіями [226-228]. Встановлено, що рівень sST2 значно вищий у пацієнтів з ФНК порівняно з тими, у кого реперфузія була успішною [229, 230].

Тим часом, для можливості впровадження визначення MIF в рутинну клінічну практику для вибору лікувальної тактики у конкретного пацієнта, необхідні подальші клінічні дослідження на великих групах пацієнтів.

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Копиця М, Стороженко Т. Інгібітор фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;(3-4):73-78. doi:10.30978/UTJ2018-3-4-73.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

До дослідження було включено 134 пацієнтів з підтвердженим гострим ІМ з елевацією сегмента ST та первинним ЧКВ. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтервенційної кардіології ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» протягом 12 годин після появи перших симптомів інфаркту, потім переведені до відділення невідкладної допомоги ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Групу контролю склали 25 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Розмір вибірки був розрахований на основі проспективного плану дослідження, забезпечуючи проектний ефект 1,0, 95 % довірчі інтервали та 5 % рівень похибки [231].

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, контрольоване, проспективне однорічне випробування в паралельних групах із ретроспективним post-hoc аналізом.

Критерії включення до дослідження визначалися наступним чином:

- Підтверджений гострий ІМ з елевацією сегмента ST;
- Вік старше 18 років;
- Успішно проведене первинне ЧКВ раніше 12 годин після появи перших симптомів.

Пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями, такими як активна злоякісна пухлина, хронічне запальне захворювання в гострій фазі, наявність відомих психічних розладів, а також тих, хто не міг підписати або зрозуміти інформовану згоду, не включали до дослідження.

Гострий ІМ з елевацією сегмента ST був діагностований відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) та уніфікованим клінічним протоколом України (2021) протягом перших 12 годин після початку коронарної події [52, 232].

Дисертаційну роботу проведено у повній відповідності з правами людини, діючим законодавством України, а також з урахуванням міжнародних етичних стандартів та норм, які регулюють біомедичні дослідження. Передбачені заходи із забезпечення безпеки та здоров'я пацієнта узгоджуються з принципами Гельсінської декларації про права людини (World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964-2000 pp.), Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину (04 квітня 1997 р.) та відповідними правовими актами, що регулюють проведення клінічних досліджень в Україні. Наказ МОЗ України № 639 від 01 жовтня 2015 р. щодо внесених змін у Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23 вересня 2009 р. № 690, а також Цивільного кодексу України. Дослідження було схвалено комісією з питань біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Усі зараховані пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження було проведено у три етапи, схему-дизайн дослідження наведено на рисунку 2.1.1.

На першому етапі проводилося вивчення асоціацій між біомаркером MIF і клінічними, анамнестичними, лабораторними показниками, а також параметрами гемодинаміки у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST. Оцінена діагностична та прогностична значущість біологічних маркерів для феномену невідновленого кровотоку при гострому ІМ з елевацією сегмента ST.

На другому етапі оцінювався взаємозв'язок біомаркера MIF з маркерами запалення та розвитком постінфарктного ремоделювання ЛШ через 6 місяців

після індексної події за даними ехокардіографії та рівнями біомаркерів, які відображають різні патогенетичні механізми гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Проведено дослідження здатності біомаркера MIF прогнозувати ризик розвитку ускладнень гострого інфаркту міокарда протягом наступних 6 місяців після інфаркту.

Третій етап передбачав проведення проспективно-ретроспективного аналізу перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST протягом 12 місяців спостереження. Досліджувалася частота виникнення кардіоваскулярних подій, включаючи смерть з будь-яких причин, повторний ІМ, інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або СН та повторну реваскуляризацію. Також визначались параметри для прогнозування розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 1 рік після ІМ.



Рисунок 2.1.1 - Дизайн дослідження.

2.2. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Детальна інформація про основні демографічні дані, фактори ризику та супутні захворювання у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST представлена у табл. 2.2.1. Середній вік пацієнтів становив $(61,3 \pm 0,4)$ років. З них 95 осіб були чоловіки (70,9 %), 39 осіб – жінки (21 %), що мали широкий спектр факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію (78,4 %), цукровий діабет 2 типу (33,6 %), тютюнопаління (48,5 %), ожиріння легкої та середньої тяжкості (42,5 %). У 63 пацієнтів (47,0 %) до ІМ спостерігалася стабільна стенокардія, у 24 пацієнтів (17,9 %) – нестабільна стенокардія. Сімейний анамнез ІХС відзначався у 60 пацієнтів (44,8 %) (рис. 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

Фактори ризику та супутні захворювання у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n=134)
Вік, років	61,36±10,43
Чоловіки, n (%)	95 (70,9)
Жінки, n (%)	39 (29,1)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	105 (78,4)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	45 (33,6)
Тютюнопаління, n (%)	65 (48,5)
Індекс маси тіла > 30, кг/м ²	57 (42,5)
Стабільна стенокардія до ІМ, n (%)	63 (47,0)
Нестабільна стенокардія до ІМ, n (%)	24 (17,9)
Сімейний анамнез ІХС, n (%)	60 (44,8)
Шкала оцінки ризику TIMI, бал	3,82±2,4
Шкала оцінки ризику GRACE (госпітальний період), бал	140,38±35,31
Шкала оцінки ризику GRACE (протягом 6 місяців), бал	115,83±30,73
II-III клас Killip, n (%)	18 (13,4)
IV клас Killip, n (%)	10 (7,5)

При госпіталізації пацієнти мали помірний ризик за шкалами TIMI та GRACE ($(3,8 \pm 2,4)$ та $(140,3 \pm 35,3)$ балів, відповідно), протягом 6 місяців після госпіталізації середній бал GRACE був $(115,8 \pm 30,7)$. Оцінка за класами Killip показала, що 18 пацієнтів (13,4 %) належали до II-III класу, а 10 осіб (7,5 %) – до IV класу.

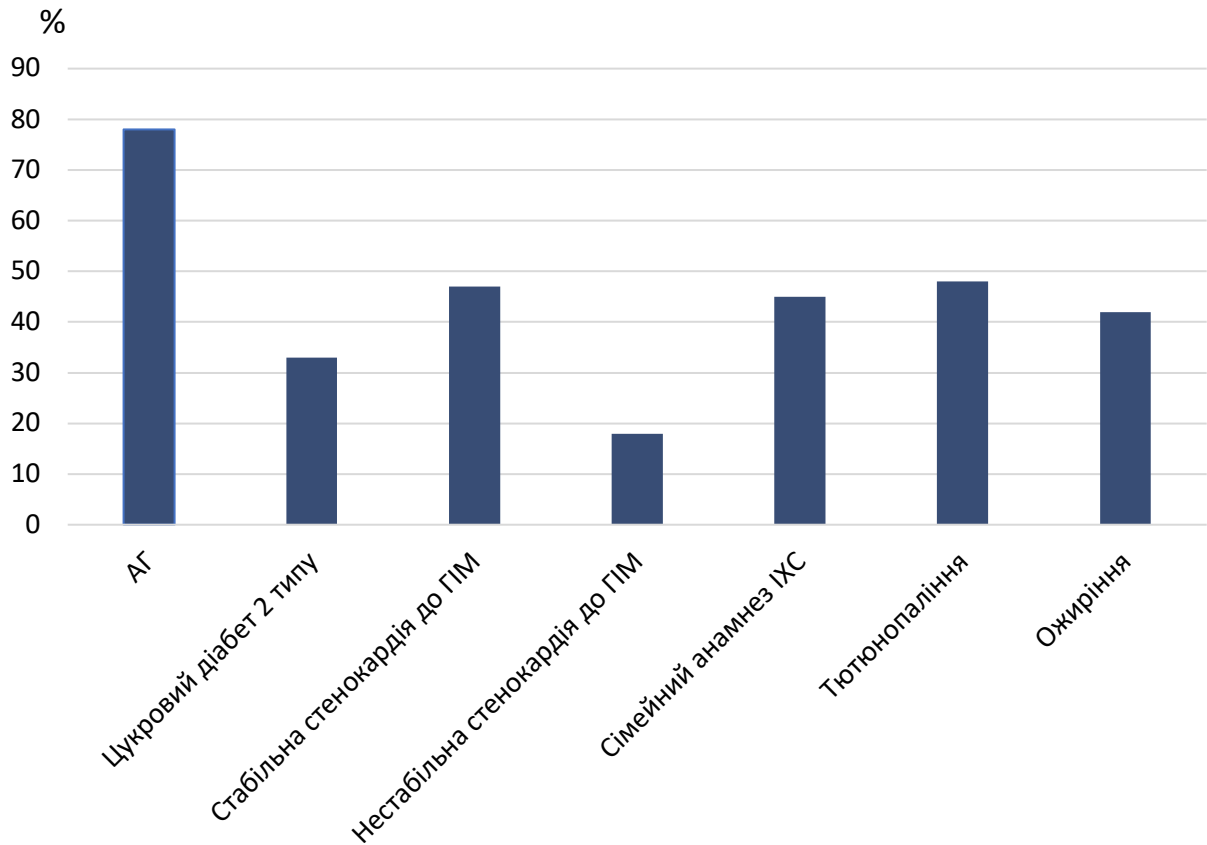


Рисунок 2.2.1 - Частота факторів кардіоваскулярного ризику у осіб з гострим ІМ з елевацією сегмента ST.

Первинне ЧКВ у середньому здійснювалось в інтервалі від 6 до 12 годин після появи перших симптомів. Металеві стенти Integrity (Boston Scientific, США) та стенти з лікарським покриттям Resolute Integrity (Medtronic, США) були імплантовані 92 (69 %) та 42 (31 %) пацієнтам відповідно. Всі пацієнти отримали медикаментозну терапію відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, включаючи інгібітори АПФ, антитромбоцитарні засоби, бета-блокатори, статини та антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів [52, 53] (таб. 2.2.2).

Таблиця 2.2.2

Медикаментозна терапія у пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Загальна група (n=134)
Аспірин, n (%)	134 (100)
Клопідогрель, n (%)	44 (32,8)
Тікагрелор, n (%)	89 (66,4)
Статини (аторвастатин або розувастатин), n (%)	134 (100)
β-блокатори, n (%)	119 (88,8)
ІАПФ/АРАП, n (%)	112 (83,5)
АМР, n (%)	8 (6,0)

На основі даних коронароангіографії, з усієї когорти пацієнтів, 55 осіб (41 %) мали ураження однієї КА, 40 пацієнтів (30 %) мали ураження двох КА, тоді як у 39 пацієнтів (29 %) було виявлено ураження трьох або більше КА. Найбільш часто ураженою КА була ПМША, зафіксована у 94 випадках (70 %). ПККА була залучена у 85 випадках (63 %), ОГ ЛКА у 47 випадках (35 %), а стовбур ЛКА у 10 випадках (7,5 %). 64 пацієнти (47,8 %) мали передню локалізацію інфаркту, 56 пацієнтів (41,8 %) – нижню, 9 пацієнтів (6,7 %) – задню та 5 пацієнтів (3,7 %) – іншу локалізацію, включаючи бічну (таб. 2.2.3).

Таблиця 2.2.3

Локалізація та ступінь коронарного ушкодження хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST за даними коронароангіографії

Показник	Загальна група (n=134)
1	2
Передній, n (%)	64 (47,8)
Нижній, n (%)	56 (41,8)
Задній, n (%)	9 (6,7)

Продовження таблиці 2.2.3

1	2
Інший, n (%)	5 (3,7)
Стовбур ЛКА, n (%)	10 (7,5)
ПМША, n (%)	94 (70,1)
ПКА, n (%)	85 (63,4)
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	47 (35,1)
Одна, n (%)	55 (41,0)
Дві, n (%)	40 (29,9)
Три та більше, n (%)	39 (29,1)

Показники гемодинаміки та ехокардіографії обстежених пацієнтів наведені в таблиці 2.2.4. При госпіталізації у цих хворих не було вираженої дилатації ЛШ, тоді як середнє значення фракції викиду ЛШ складало $(49,7 \pm 8,6) \%$.

Таблиця 2.2.4

Показники гемодинаміки та ехокардіографії у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації

Показник	Загальна група (n=134)
САТ, мм рт. ст.	133,90±30,51
ДАТ, мм рт. ст.	80,12±14,97
ЧСС, за 1 хв	79,22±16,74
КДО ЛШ, мл	126,03±30,35
КДО ЛШ index, мл/м ²	64,35±15,03
КСО ЛШ, мл	60,84±22,26
ММ ЛШ, г	221,29±77,88
ММ ЛШ index, г/м ²	109,41±41,42
ФВ ЛШ, %	49,72±8,66
Е/А	1,08±0,38

На стаціонарному етапі лікування хворим були виміряні лабораторні параметри, які представлені в таблиці 2.2.5. Рівні МІФ до ЧКВ становили 2 501 [1 409,0–3 896,5] пг/мл та через 24 години після процедури 2 395 [1 252,0–4 140,5] пг/мл.

Таблиця 2.2.5

Результати клініко-біохімічних показників у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Загальна група (n=134)
Піковий рівень TnI, нг/мл	9,06±4,27
МІФ до ЧКВ, пг/мл	2 501 [1 409,0–3 896,5]
МІФ після ЧКВ, пг/мл	2 395 [1 252,0–4 140,5]
sST2, нг/мл	24,36 [17,59–30,38]
СРБ до ЧКВ, мг/л	18,90±9,53
СРБ на 5-7 добу після ЧКВ, мг/л	23,23±8,80
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	104,01±29,46
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1.73м ²	66,22±20,23
Глюкоза крові, ммоль/л	9,59±4,78
Гемоглобін, г/л	140,02±16,60
Лейкоцити крові, 10 ⁹ /л	10,44±3,80
Загальний ХС, ммоль/л	5,03±1,33
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,13±1,25
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,34
Тригліцериди, ммоль/л	1,87±1,12

У 29 (21,6 %) пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST спостерігалися ускладнення під час гострої фази захворювання, включаючи гостру СН, аневризму серця, фібриляцію передсердь, тріпотіння шлуночків та стійку шлуночкову тахікардію. Протягом 12 місяців спостереження 45 (33,5 %) пацієнта досягли комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть з будь-яких

причин, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії чи СН та повторну реваскуляризацію.

Таблиця 2.2.6

Перебіг гострого ІМ з елевацією сегмента ST під час госпіталізації та у віддалений період

Показник	Загальна група (n=134)
Частота ускладнень у гострий період захворювання, n (%)	29 (21,6)
Комбіновані кінцеві точки протягом 12 місяців, n (%)	45 (33,5)

2.3. Характеристика методів обстеження

Для досягнення мети дослідження, яка полягала в визначенні ефективності терапевтичних втручань та оцінці ролі біомаркерів в прогнозуванні перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST, було розроблено детальну програму комплексного обстеження.

Передусім, обстеження охоплювало первинну клінічну оцінку з детальним збором анамнезу. Значна увага приділялась оцінці серцево-судинної системи, а також ідентифікації можливих ризикових факторів, які могли сприяти розвитку захворювання.

Другий етап програми передбачав проведення комплексу лабораторних тестів. Серед них — загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження, включаючи визначення рівнів ліпідів, глюкози та інших важливих показників. Окрему увагу приділено визначенню рівнів специфічних біомаркерів, таких як MIF, sST2, TnI та СРБ.

В рамках аналізу ефективності реперфузійної терапії та оцінки анатомічних і функціональних змін серця застосовувались інструментальні методи діагностики, серед яких ЕКГ, ехокардіографія та коронарна ангіографія.

2.3.1. Визначення факторів ризику, ступеня ускладнень та супутніх захворювань

Інформація про історію захворювання, супутні хвороби, включаючи гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, злякисні новоутворення, гіпертонію та вживання ліків (наприклад, гіпоглікемічних препаратів, антигіпертензивних препаратів та гіполіпідемічних препаратів), була оцінена за допомогою опитувальника.

Під час обстеження вимірювали антропометричні параметри за стандартними методиками, що включали визначення ваги, зросту та обхвату

талії. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою А.Кетле, яка дозволяє оцінити рівень маси тіла відносно росту і відіграє важливу роль в діагностиці ожиріння:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}$$

Отримані дані інтерпретували відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я наступним чином:

- Недостатня маса тіла: ІМТ менше 18,5 кг/м²
- Нормальна маса тіла: ІМТ від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м²
- Надлишкова маса тіла: ІМТ від 25,0 кг/м² до 29,9 кг/м²
- Ожиріння I ступеня: ІМТ від 30,0 кг/м² до 34,9 кг/м²
- Ожиріння II ступеня: ІМТ від 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м²
- Ожиріння III ступеня: ІМТ 40,0 кг/м² або більше

Діагностика дисліпідемії у пацієнтів проводилася відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів з дисліпідемії (2019). Ключовими критеріями для визначення цього стану є підвищення рівня загального холестерину понад 5,2 ммоль/л та/або рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності вище за 3,0 ммоль/л, та/або рівень тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л [233].

Для визначення пацієнтів з артеріальною гіпертензією використано настанову Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018). Гіпертонічну хворобу підтверджували, якщо систолічний артеріальний тиск був більший за 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск був більший 90 мм рт. ст. [234].

Гостра серцева недостатність визначалась (ГСН) за класифікацією Killip, яка визначає чотири класи [235, 236]:

Таблиця 2.3.1.1

Класифікація ГСН за шкалою Killip

Клас	Клінічні симптоми
I	Відсутні ознаки серцевої недостатності.
II	Вологі хрипи у нижніх відділах легень, III тон, підвищений тиск у яремних венах.
III	Гострий набряк легень, вологі хрипи вище кутів лопаток.
IV	Кардіогенний шок або гіпотензія (САТ нижче 90 мм рт.ст.), ознаки периферичної вазоконстрикції (олігурія, ціаноз, пітливість).

На підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2021) було діагностовано СН [237]. Згідно даних рекомендацій СН поділяють на різні фенотипи на основі вимірювання фракції викиду ЛШ.

Таблиця 2.3.1.2

Визначення СН зі зниженою фракцією викиду, помірно зниженою фракцією викиду та збереженою фракцією викиду.

Тип СН		СНзнФВЛШ	СНпзнФВЛШ	СНзбФВЛШ
Критерії	1	Симптоми ± ознаки ^a	Симптоми ± ознаки ^a	Симптоми ± ознаки ^a
	2	ФВЛШ ≤40%	ФВЛШ 41-49% ^б	ФВЛШ ≥50%
	3	-	-	Об'єктивні показники, які свідчать про діастолічну дисфункцію лівого шлуночка або підвищений тиск наповнення ЛШ, включаючи збільшені рівні натрійуретичних пептидів ^в

Примітки. СНзнФВЛШ, СН зі зниженою ФВЛШ; СНпзнФВЛШ, СН з помірно зниженою ФВЛШ; СНзбФВЛШ, СН зі збереженою ФВЛШ.

^aОзнаки Ознаки можуть не бути присутніми на ранніх стадіях СН (особливо при СНзбФВЛШ) і у пацієнтів, які отримували оптимальне лікування.

^бДля діагностики СНпзнФВЛШ наявність інших ознак структурного захворювання серця (наприклад, збільшення розміру лівого передсердя, гіпертрофія ЛШ або ехокардіографічні вимірювання порушення наповнення ЛШ) робить діагноз більш імовірним.

^вДля діагностики СНзбФВЛШ, чим більше наявних аномалій, тим вища ймовірність СНзбФВЛШ.

Для оцінки ступеню СН використовувалася класифікація за функціональними класами Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) [238].

Таблиця 2.3.1.3

Функціональна класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації на основі тяжкості симптомів і фізичної активності

Клас	Симптоми
1	2
I	Фізична активність не обмежена. Звичайні фізичні навантаження не спричиняють задишку, втому або підвищення частоти серцебиття.
II	Незначне обмеження фізичної активності. В стані спокою немає дискомфорту, проте звичайна активність викликає задишку, втому або серцебиття.
III	Виражене обмеження фізичної активності. Пацієнт відчуває комфорт у стані спокою, але активність менша за звичайну спричиняє значний дискомфорт, включаючи задишку, втому та серцебиття.
IV	Нездатність здійснювати будь-яку фізичну активність без дискомфорту. Симптоми можуть бути присутніми навіть у стані спокою і посилюватися під час фізичних навантажень.

Цукровий діабет діагностували за критеріями, рекомендованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Американською діабетичною асоціацією [239-241]

Таблиця 2.3.1.4

Біохімічні критерії діагностики цукрового діабету та переддіабету

Глікемічний маркер	Критерії ВООЗ (2011, 2019)	Критерії АДА (2021)
	Діабет	
ГПН	≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл)	
2гГП (ПГТТ)	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	
НbA1c	≥6,5% (≥48 ммоль/моль)	
ВГП	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	
Предіабет		
ГПН	6,1–6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл)	5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл)
2гГП (ПГТТ)	7,8–11,0 ммоль/л (140–199 мг/дл)	
НbA1c	6,0–6,4% (42–47 ммоль/моль)	5,7–6,4% (39–47 ммоль/моль)
<p>Примітки. 2гГП, 2-годинна глюкоза плазми; АДА, Американська діабетична асоціація; ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я; ВГП, випадковий рівень глюкози в плазмі; НbA1c, глікований гемоглобін; ГПН, глюкоза плазми натще; ПГТТ, пероральний глюкозотолерантний тест.</p>		

2.3.2. Стратифікація ризику після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Для розрахування ризику смертності протягом 30 днів після гострого ІМ використовувалася шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score [242, 243], що базується на восьми клінічних показниках, доступних на момент госпіталізації з оцінками від 0 до 14. Пацієнтів з 0-2 балами відносили до групи з низьким ризиком смертності (менше 5%), з 3-4 балами — до групи з помірним ризиком смертності (5-10%), а з 5-7 балами — до групи з високим ризиком смертності (понад 10%).

Таблиця 2.3.2.1

Клінічні фактори, що враховувалися при розрахунку TIMI Risk Score

Показник ризику	Бал
Вік 65-74 / > 75	2/3
САТ < 100	3
ЧСС > 100	2
II-IV клас Killip	2
Передня локалізація інфаркту або блокада лівої ніжки пучка Гіса	1
Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, стенокардія до інфаркту	1
Вага < 67 кг	1
Час до реваскуляризації > 4 годин	1

Розрахунок величини ризику смерті та повторного інфаркту протягом 6 місяців після гострого ІМ проводився за допомогою прогностичної моделі The Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE), використовуючи онлайн-калькулятор [244, 245]:

https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html

Критерії оцінки ризику за шкалою GRACE включають: вік пацієнта, артеріальний тиск при госпіталізації, частоту серцевих скорочень, креатинін крові, рівні серцевих біомаркерів (таких як тропоніни), ЕКГ зміни, що свідчать про ІМ або ішемію, клінічні ознаки СН (клас Killip), раніше перенесений ІМ або наявність ангіопластики/шунтування.

Оцінка GRACE і відповідні показники смертності або повторного ІМ

Категорія ризику	Бал	Ймовірність ускладнень, %
Низький ризик	< 108	< 1% (внутрішньолікарняний ризик)
	< 88	< 3% (6 місяців після виписки)
Середній ризик	109-140	1-3% (внутрішньолікарняний ризик)
	89-118	3-8% (6 місяців після виписки)
Високий ризик	>140	>3% (внутрішньолікарняний ризик)
	>118	>8% (6 місяців після виписки)

Комбінована кінцева точка дослідження протягом 12 місяців спостереження включала смерть з будь-яких причин, повторний ІМ, інсульт, госпіталізацію через нестабільну стенокардію або СН, а також повторну реваскуляризацію.

2.3.3. Оцінка ефективності реперфузійної терапії

Аналіз ефективності реперфузійної терапії проводився за допомогою двох ключових інструментів: оцінки резольції сегмента ST на електрокардіограмі та результатів коронарної ангіографії.

Підйом сегмента ST (пST) вимірювався в точці J (перехід між кінцем комплексу QRS і початком сегмента ST) у двох або більше суміжних відведеннях, використовуючи сегмент TP як еталон. Динаміка сегмента ST оцінювалася шляхом порівняння висоти сегмента ST на ЕКГ у відповідних відведеннях, отриманих до та після первинного ЧКВ (через 60-90 хвилин після початку лікування) зі швидкістю 50 мм/сек на електрокардіографі ECG 600G. ІМ класифікували як передній, нижній, бічний або інший залежно від пST у відведеннях V1-V6; II, III, aVF; та I, aVL, V5-V6 відповідно. Повна резольція сегмента ST (рST) вважалась, коли пST зменшувався більш ніж на 70 % від початкового підйом при нижньому, задньому або бічному інфаркті та на 50 % при передньому. рST обчислювали за наступною формулою [103]:

$$pST = \frac{пST \text{ до ЧКВ} - пST \text{ після ЧКВ}}{пST \text{ до ЧКВ}} \times 100\%$$

А.



Б.



Рисунок 2.3.3.1 - Приклад аналізу резольції сегмента ST. На початковій ЕКГ (ліва сторона) у пацієнта А спостерігається пST у відведеннях II, III, та aVF, що свідчить про нижній ІМ. Через 90 хвилин після первинного ЧКВ визначається rST понад 70 % у цих відведеннях (права сторона). У пацієнта Б більш виражений і поширений ІМ із залученням передньобічної та нижньої стінок, пST реєструється у відведеннях II, III, aVF, V2-V6. Однак через 90 хвилин після проведеного ЧКВ rST менше 70 % у цих відведеннях, що може вказувати на неповну реперфузію.

Коронарографія здійснювалася за допомогою цифрової рентгенівської системи «Integrис Allura» (Philips Healthcare, Нідерланди) через радіальний доступ за методом Сельдінгера. Процедура включала реєстрацію декількох проєкцій для кожної коронарної артерії. Контрастування досягалося шляхом

автоматичного введення 6-10 мл контрастної речовини «Ultravist-370» (Bayer Pharma GmbH, Німеччина). Рівень радіаційного навантаження становив від 20 до 35 мГрсм. Двоє незалежних спеціалістів проводили візуальний та кількісний аналіз отриманих зображень. Спірні питання були повторно розглянуті науковим керівником. Зображення низької якості виключались з подальшого аналізу.

Для аналізу відновлення епікардіального кровотоку після реваскуляризації використовували шкалу ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Flow Grade [110]. Відповідно до цієї шкали кровотік оцінювався за наступною градацією:

ТІМІ 0 (відсутність кровотоку) – повна відсутність прогресії контрастної речовини дистальніше місця обструкції;

ТІМІ 1 (мінімальний кровотік) – контраст надходить дистальніше місця оклюзії у мінімальних обсягах і не повністю заповнює дистальний сегмент артерії;

ТІМІ 2 (неповне відновлення кровотоку) – контраст досягає дистального сегменту за місцем оклюзії і заповнює його, проте робить це повільніше, ніж у проксимальній частині артерії;

ТІМІ 3 (повне відновлення кровотоку) – контрастність інфаркт-залежної артерії нарівні з іншими артеріями, без зниження швидкості кровотоку дистальніше місця оклюзії порівняно з проксимальним сегментом.

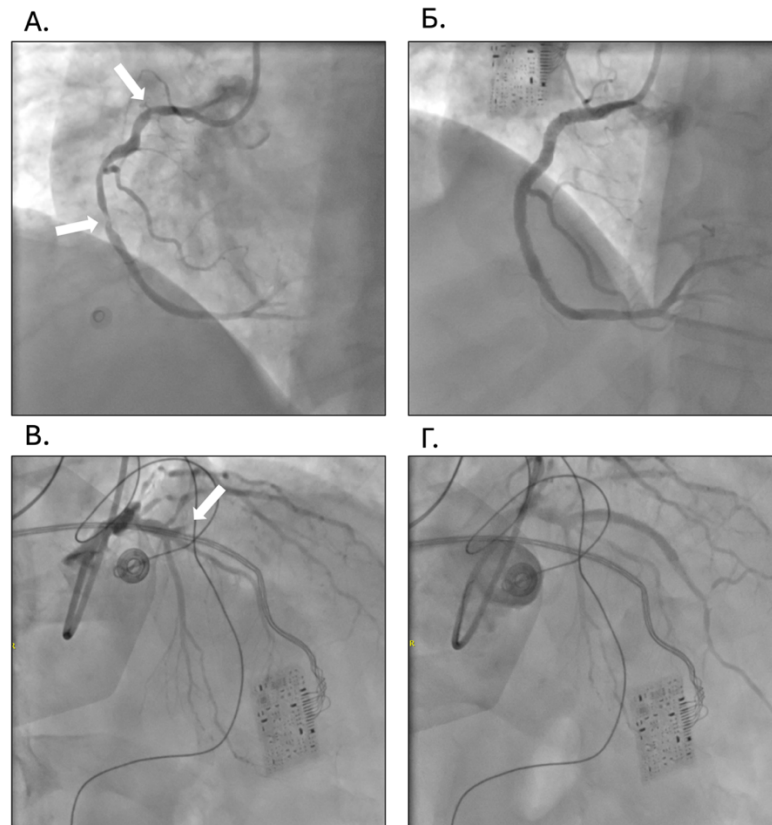


Рисунок 2.3.3.2 - Оцінка відновлення епікардіального кровотоку після первинного ЧКВ. (А) Коронарна ангиограма демонструє 99 % оклюзію середньої частини ПКА та 70 % стеноз у її проксимальній частині, що відповідає кровотоку рівня ТІМІ 2. (Б) Після проведення первинного ЧКВ та встановлення двох стентів з лікарським покриттям (3,5 мм × 38 мм та 3,5 мм × 24 мм, відповідно), кровотік повністю відновився до рівня ТІМІ 3. (В) У пацієнта з переднім ІМ і 100 % оклюзією проксимальної частини ПМША та ТІМІ 0 після реваскуляризації з використанням металевого стенту (3,0 мм × 30 мм) спостерігається часткове відновлення кровотоку до рівня ТІМІ 2 у ПМША (Г).

Для аналізу міокардіальної перфузії застосовувалася методика візуалізації перфузії міокарда у режимі реального часу з визначенням ступеня контрастування міокарда за шкалою Myocardial Blush Grade (MBG) під час ангиографічного аналізу [111, 112]. MBG класифікувалася наступним чином:

MBG 0 – відсутність міокардіального почервоніння або воно спричинене екстравазацією контрасту;

MBG 1 – мінімальне міокардіальне почервоніння;

MBG 2 – помірне міокардіальне почервоніння з порушенням процесу очищення;

MBG 3 – нормальне міокардіальне почервоніння.

На рисунку 2.3.3.3 продемонстровано рішення наукового керівника щодо визначення щільності контрасту та почервоніння міокарда.

Після процедури ЧКВ, епікардіальний кровоток TIMI до 3 або MBG 0-1 в поєднанні з відсутністю зниження амплітуди сегмента ST менше ніж на 70 % протягом 60-90 хвилин після реваскуляризації інтерпретували як стан невідновленого кровотоку.

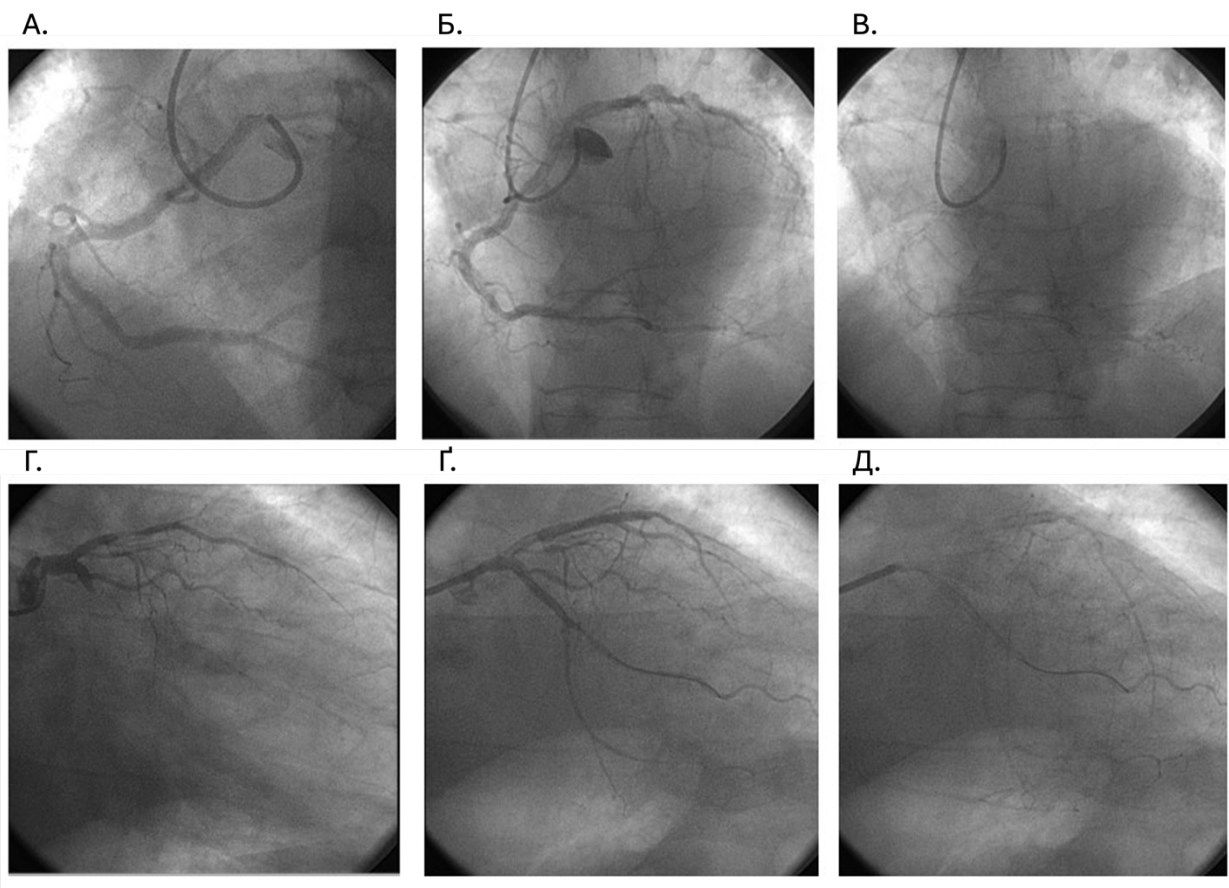


Рисунок 2.3.3.3 - Визначення контрастної щільності та почервоніння міокарда у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, які перенесли первинне ЧКВ. (А) Нижній інфаркт з значним стенозом в середньому сегменті ПКА. (Б) Кінцеве ангіографічне зображення демонструє успішну імплантацію стента в ПКА із відновленим кровотоком TIMI 3. (В) Відсутність фарбування міокарда у зоні інфаркту, ступінь MBG 0. (Г) Передній інфаркт зі значним стенозом

ПМША та оклюзією ОГ ЛКА. (Г) Кінцеве ангіографічне зображення після реваскуляризації з кровотоком ТІМІ 3 у ПМША та ОГ ЛКА. (Д) Переглянута оцінка MBG 0, скоригована науковим керівником, підтверджує відсутність адекватного міокардіального почервоніння.

2.3.4. Ехокардіографічне дослідження

Трансторакальну ехокардіографію з доплерографією виконували використовуючи апарат Toshiba TUS-A500 (Aplio 500, Японія) у перші 24–48 годин після ЧКВ, через 6 та 12 місяців спостереження. Оцінка велася за стандартними методиками в М- і В-режимах із застосуванням датчика 3,5 МГц.

Процедура включала вимірювання кінцево-діастолічних та кінцево-систолических об'ємів ЛШ (КДО ЛШ і КСО ЛШ), маси міокарда ЛШ (ММЛШ), фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) та об'єму лівого передсердя (ЛП), згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [246].

Маса міокарда ЛШ розраховувалася за формулою Penn-convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ([\text{ТМШП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛШ}]^3 - [\text{КДР}]^3) - 13,6$$

де: КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки.

КДО ЛШ розраховували методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КДО} = \frac{8 \times Ad^2}{3 \times \pi \times Ld}$$

де: Ad – площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика;

Ld – подовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика.

КСО ЛШ розраховували методом Сімпсона за формулою:

$$КСО = \frac{8 \times Ad^2}{3 \times \pi \times Ls}$$

де: Ad – площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика;

Ls – подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика.

Пізнє патологічне ремоделювання ЛШ визначали як збільшення КДО та/або КСО ЛШ понад 10 % протягом 6 та 12 місяців після індексованої події [247].

Відповідно до чинних рекомендацій ФВ ЛШ обчислювали використовуючи біплановий метод Сімпсона, проводячи оцінку в чотирьох- та двокамерних верхівкових проекціях:

$$\text{ФВ ЛШ} = \frac{(\text{КДО} - \text{КСО})}{\text{КДО} \times 100\%}$$

Оцінка діастолічної функції ЛШ здійснювалась за допомогою імпульсного доплерівського методу, аналізуючи трансмітральну швидкість у ранній (E) та пізній (A) фазах наповнення серця, а також співвідношення швидкостей на латеральній стороні мітрального кільця (E/e'). Рівні мітральної регургітації визначались як відсутність, мінімальна, помірна або важка. Аналізували також регургітацію на аортальному та трикуспідальному

клапанах. Для оцінки функції правого шлуночка використовувалась систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапана (TAPSE).

Для вимірювання глобального продольного стрейну (global longitudinal strain - GLS) використовувалося спеціалізоване програмне забезпечення, яке аналізує зображення, отримані в режимі 2D спекл-трекінгу (2D speckle-tracking echocardiography). Цей метод базується на слідкуванні за характерними маркерами (спеклами) на ультразвукових зображеннях, що змінюють своє положення у просторі під час кожного серцевого скорочення. Програмне забезпечення визначає деформацію шляхом вимірювання зміни відстані між спеклами протягом циклу [248].

GLS вимірювався в процентах. Нормальний показник продольного стрейну для ЛШ становив від -16 % до -22 %. Значення вище за -16 % свідчили про субоптимальну функцію міокарда.

2.3.5. Лабораторна діагностика

Біохімічні аналізи здійснювались у лабораторії імуно-біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Зразки венозної крові для визначення біологічних маркерів та інших лабораторних параметрів збирали під час госпіталізації і надалі за наступною схемою:

- рівні MIF оцінювали перед проведенням ЧКВ та через 24 години після процедури;
- пікові рівні серцевого тропоніну I (TnI) вимірювали протягом першої доби: до ЧКВ та кожні 6 годин після процедури;
- вміст СРБ як маркера запалення визначали до ЧКВ та на 5-7 день після початку коронарної події;
- рівні sST2 вимірювали до ЧКВ.

Плазму крові отримували шляхом центрифугування при 3 000 об/хв протягом 20 хвилин, з подальшим зберіганням у пластикових пробірках по 1,5мл і заморожуванням при температурі мінус 40 °С до транспортування в лабораторію.

Клінічний аналіз крові виконували на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18 (Франція).

Біохімічні дослідження, включаючи рівень глюкози, креатиніну в сироватці крові та профіль, проводили на аналізаторі Humastar 200 (HUMAN GmbH, Німеччина):

- рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням інструкції до комерційного набору;
- креатинін в сироватці крові вимірювали відповідно до інструкції набору реактивів «Liquick Cor-CREATININ 60» (Cormay, Польща);
- для оцінки функціонального стану нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), яка є загально рекомендованою [249];
- загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом згідно з інструкцією до наборів «Cholesterol liquicolor, HDL-Cholesterol» та «Triglycerides liquicolor» (Human, Німеччина). Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22), \text{ ммоль/л.}$$

Визначення біомаркерів проводили за допомогою імуноферментного аналізу на біохімічному аналізаторі Immunochem-2200 (США), використовуючи комерційні набори відповідно до рекомендацій виробників:

- MIF вимірювали за допомогою набору «Human MIF ELISA» (RayBio, США) з верхніми контрольними межами 6000,0 пг/мл.
- sST2 – набором «Presage ST2 Assay» (Critical Diagnostics, CA, США) з діапазоном від 0 нг/мл до 200,0 нг/мл.
- TnI та СРБ визначали за допомогою набору «Troponin I-ELISA» і «CRP-ELISA» (Хема) з межами від 0 нг/мл до 10,0 нг/мл та 25,0 мг/л відповідно.

2.4. Статистичні методи дослідження

Аналіз та статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою рекомендованих методик, які широко застосовуються у доказовій медицині. Для накопичення, коригування, систематизації вихідної інформації, подання та візуалізації матеріалів дослідження використовували електронні таблиці Microsoft Office Excel 2018.

Безперервні змінні представлено у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$) або медіани (Me) і міжквартильного інтервалу ($Q3 - Q1$), в залежності від типу розподілу. Нормальність розподілу оцінювалася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова. Категорійні дані виражали у вигляді абсолютних значень та відсотків. Для порівняння та аналізу міжгрупових відмінностей використовували метод ANOVA та U-критерій Манна-Уїтні. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні.

Оцінку параметрів зв'язку між рівнями біомаркерів та іншими досліджуваними показниками проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом з обчисленням коефіцієнту кореляції R.

Аналіз ROC-кривої (Receiver Operating Characteristic) проводився для перевірки діагностичної здатності MIF та інших біомаркерів у виявленні феномену невідновленого кровотоку, структурних та функціональних змін ЛШ, а також прогнозуванні несприятливих клінічних подій. Діагностична ефективність біомаркерів оцінювалася на основі розрахунків чутливості (відсотком правильно ідентифікованих позитивних результатів), специфічності (відсотком правильно ідентифікованих негативних результатів) та площі під кривою (AUC). Оптимальні порогові значення біомаркерів були визначені за допомогою індексу Юдена.

Було проведено уніваріантний та мультिवаріантний регресійний аналіз для визначення незалежних предикторів невідновленого кровотоку, ремоделювання ЛШ та настання кінцевої точки.

Для аналізу зв'язку між характером перебігу захворювання та концентрацією досліджуваних біомаркерів були створені кумулятивні криві Каплана-Мейєра, використовуючи комбіновану кінцеву точку.

Відповідність прогностичної моделі характеризували з використанням критерію згоди Хосмера-Лемешева. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Статистичні розрахунки виконувалися за допомогою пакету ліцензійної програми SPSS версії 23.0 для Windows (IBM, США) та програмного забезпечення R (версія 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія).

Матеріали даного розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Berezin A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in STsegment Elevation Myocardial Infarction. *Pharmacophore*. 2021;12(4):56-67. doi:10.51847/U9xKYWV7iV.
2. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. *Український терапевтичний журнал*. 2021;(4):19-28. doi:10.30978/UTJ2021-4-19.
3. Петюніна О, Копиця М, Вишневська І, Стороженко Т, Кобець А. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. *Український терапевтичний журнал*. 2022;(1-2):23-30. doi:10.30978/UTJ2022-1-23.
4. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N. Prediction of one-year adverse clinical outcomes by macrophage migration inhibitory factor in stemi patients. *EUREKA: Health Sciences*. 2022;(5):19-29. doi:10.21303/2504-5679.2022.002714.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Біологічна активність фактора пригнічення міграції макрофагів та його взаємозв'язок з ключовими біомаркерами імунозапалення у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST

При порівнянні середніх значень рівня MIF у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST спостерігали статистично значуще підвищення концентрації MIF відносно до групи контролю (2 501 [1 409,0–3 896,5] пг/мл та 721 [567,3–1 104,1] пг/мл, $p < 0,001$, відповідно) (рис. 3.1.1А), що свідчить про активацію вивільнення MIF внаслідок кардіоваскулярної події. Рівні MIF до ЧКВ достовірно не відрізнялися від рівнів MIF після ЧКВ, визначених через 24 години після процедури (2 501 [1 409,0–3 896,5] пг/мл та 2 395 [1 252,0–4 140,5] пг/мл, $p = 0,647$, відповідно) (рис. 3.1.1Б).

Після первинного ЧКВ у пацієнтів з гострим ІМ та елевацією сегмента ST спостерігаються динамічні зміни біомаркерів, відображаючи реакцію організму на пошкодження міокарда та запальний процес (рис. 3.1.2). На 5–7 добу після ЧКВ рівень MIF суттєво знижується до 1 195 [419,0–2 642,0] пг/мл ($p < 0,000 1$), це може свідчатати про вирішення гострого запалення та початок відновлення тканин. Рівень sST2, маркер стресу міокарда, до ЧКВ підвищений 24,3 [17,5–30,3] нг/мл, вказуючи на значне навантаження та пошкодження кардіоміоцитів.

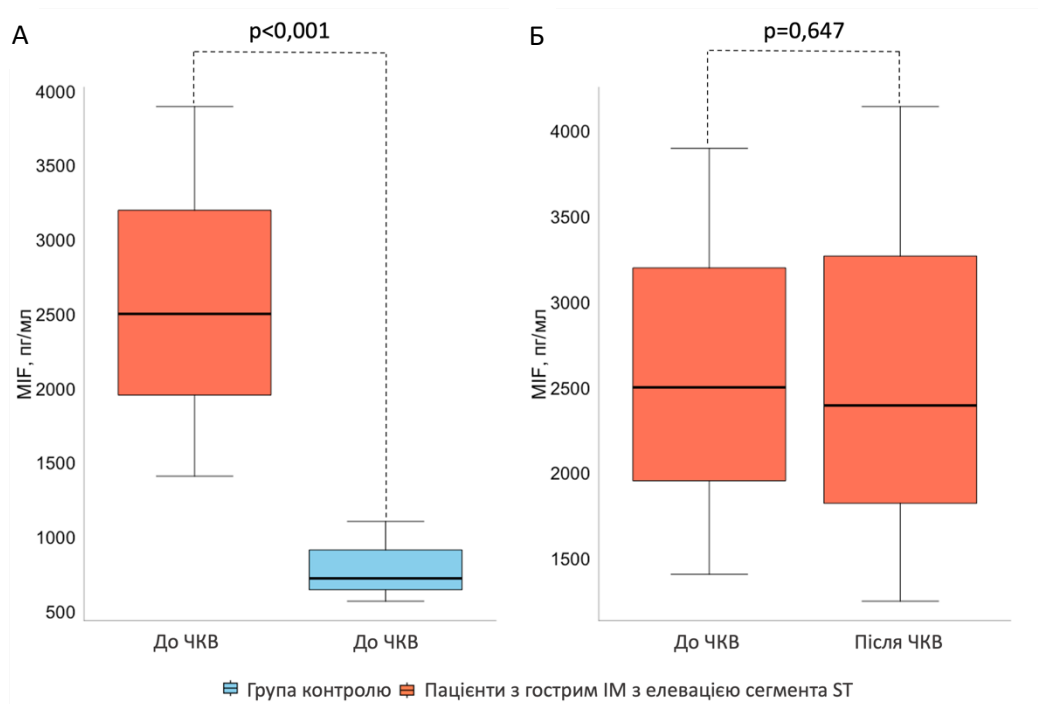


Рисунок 3.1.1 - Рівні MIF у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та здорових добровольців. (А) Порівняння рівнів MIF у всій популяції пацієнтів з гострим ІМ та у групі здорових добровольців. (Б) Порівняння рівнів MIF до та після ЧКВ у всій популяції пацієнтів з гострим ІМ.

СРБ до ЧКВ становить 18,8 [10,8–27,6] мг/л і збільшується до 24,4 [17,7–30,5] мг/л на 5-7 добу після ЧКВ ($p < 0,000$ 1), що відповідає тривалій запальній реакції, яка досягає піку через кілька днів після реперфузії. Лейкоцити крові підвищені на рівні $9,7 [7,4–12,5] \times 10^9/\text{л}$ після ЧКВ, що є типовою відповіддю на системне запалення після ІМ. TnI, основний показник некрозу міокарда, зростає з 1,1 [0,5-9,6] нг/мл до ЧКВ до 10,3 [6,3-11,5] нг/мл через 6 годин після ЧКВ ($p < 0,000$ 1). Рівень тропоніну поступово знижується протягом наступних 18 годин до 8,87 [3,5-12,1] нг/мл.

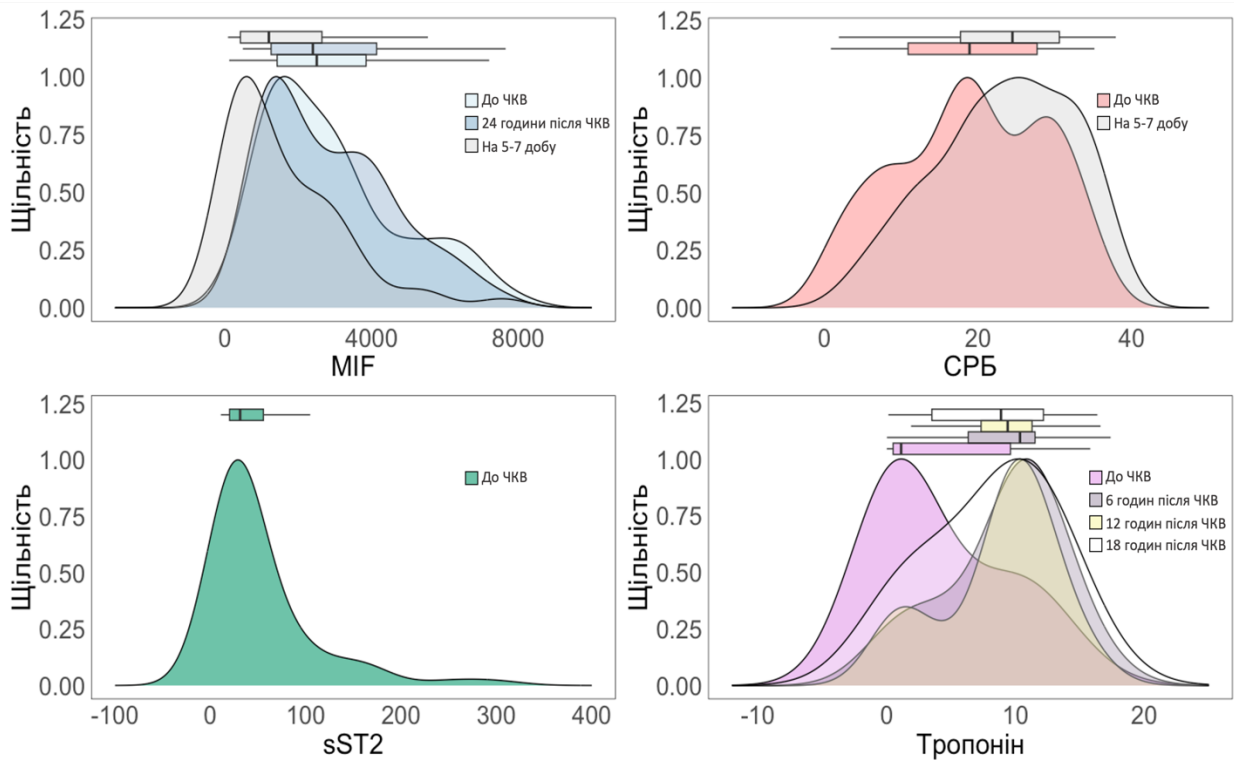


Рисунок 3.1.2 - Концентрація біомаркерів у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST у динаміці до та після ЧКВ.

Виявлено кореляцію між рівнями MIF та маркерами запалення і пошкодження міокарда: MIF корелював з кількістю лейкоцитів ($r = 0,33$; $p = 0,0001$), CRP ($r = 0,19$; $p = 0,032$), sST2 ($r = 0,33$; $p = 0,001$) та піковими рівнями TnI ($r = 0,44$; $p = 0,002$) (рис. 3.1.3).

Взаємозв'язок зі стабільною стенокардією напруги до індексної події ($r = 0,38$; $p = 0,009$) вказує на те, що MIF може бути залучений у патофізіологічні механізми, пов'язані з хронічною ішемією міокарда. З віком пацієнтів рівень MIF має тенденцію до збільшення, хоча цей зв'язок не є сильним ($r = 0,24$; $p = 0,011$). MIF негативно корелював з палінням ($r = -0,33$; $p = 0,022$), дозволяючи припустити зниження активності даного біомаркера у курців.

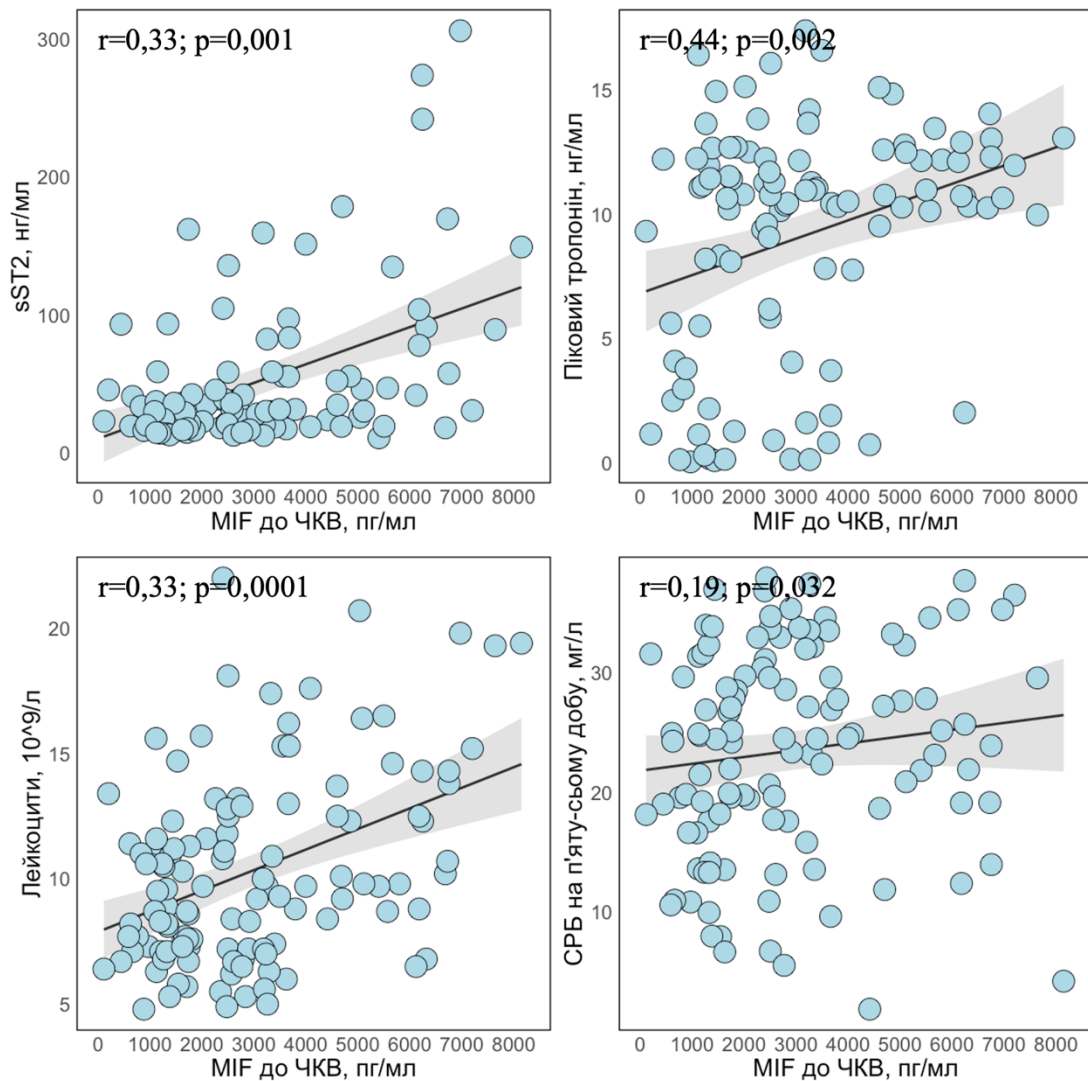


Рисунок 3.1.3 - Зв'язок між MIF та біомаркерами запалення й пошкодження міокарда у пацієнтів з гострим ІМ.

Біомаркер sST2 корелював з піковими рівнями TnI ($r = 0,33$; $p = 0,003$) та кількістю лейкоцитів ($r = 0,44$; $p < 0,0001$) (рис. 3.1.4). Рівні sST2 корелювали зі стабільною стенокардією до ІМ ($r = 0,30$; $p = 0,004$), балом GRACE ($r = 0,42$; $p = 0,001$), цукровим діабетом 2 типу ($r = 0,41$; $p = 0,001$), ГСН, класом Killip ($r = 0,40$; $p = 0,001$). Спостерігалась негативна кореляція між рівнями sST2 та віком ($r = -0,36$; $p = 0,001$).

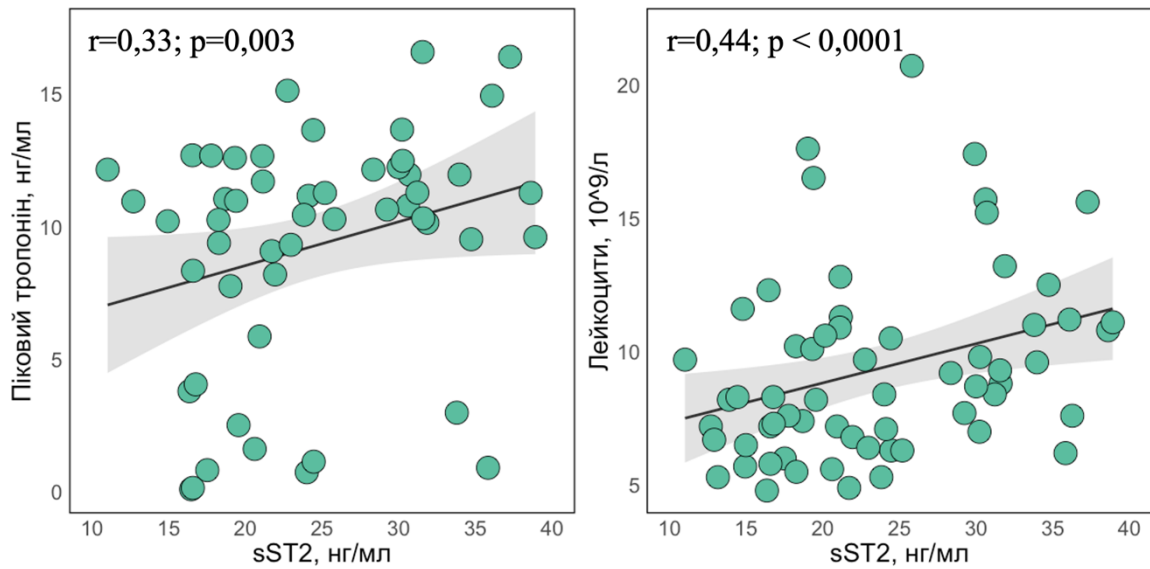


Рисунок 3.1.4 - Зв'язок між sST2 та рівнями TnI і лейкоцитів у пацієнтів з гострим ІМ.

Резюме. Результати дослідження підтвердили, що рівень MIF у плазмі крові стрімко підвищується протягом перших 12-24 годин від початку гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Після проведення ЧКВ рівні MIF залишаються майже незмінними через 24 години після процедури, але суттєво знижується на 5–7 добу після ЧКВ. Проте, підвищений рівень MIF порівняно зі здоровими особами може вказувати на те, що запальний процес ще триває, хоч і з меншою інтенсивністю. Рівні біомаркерів sST2, СРБ, лейкоцитів та TnI, також змінюються після ЧКВ, відображаючи динаміку запалення та пошкодження міокарда. TnI різко зростає через 6 годин після реваскуляризації інфаркт-залежної коронарної артерії та поступово знижується протягом наступних годин.

Нами виявлено кореляційний зв'язок між рівнями лейкоцитів крові, СРБ, sST2, тропоніну та MIF у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, що може підтверджувати їх участь у процесах запалення та некрозу.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3.1 висвітлено в статтях [250, 260], апробовані на міжнародних науково-практичних конференціях [272].

Матеріали розділу дисертації опубліковані в наукових працях:

1. Storozhenko TY, Vishnevskaya IR, Kopytsya MP, Berezin AE. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in STsegment Elevation Myocardial Infarction. Pharmacophore. 2021;12(4):56-67. doi:10.51847/U9xKYWV7iV.
2. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2021;(4):19-28. doi:10.30978/UTJ2021-4-19.
3. Storozhenko T, Kopytsya M, Vishnevskaya I, Petyunina O. Predictive capacity of inflammatory biomarkers for left ventricular remodeling among ST-segment elevation myocardial infarction patients. Atherosclerosis. 2023 Aug.;379(1_Supplement):S75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.877.

3.2. Фактор пригнічення міграції макрофагів в якості предиктора феномена невідновленого кровотоку у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Слід ще раз акцентувати увагу, що на фінальному етапі до аналізу були залучені пацієнти з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та відновленим епікардіальним кровотоком (TIMI-3) після первинного ЧКВ. Для дослідження ролі біомаркера MIF в патогенетичних механізмах ФНК когорту досліджуваних осіб було розподілено на дві групи: залежно від наявності стану невідновленого кровотоку (MBG 0-1, pST < 70 %, n = 32) та успішно відновленим кровотоком як на епікардіальному, так і на мікроциркуляторному рівнях (MBG 2-3, pST > 70 %, n = 61).

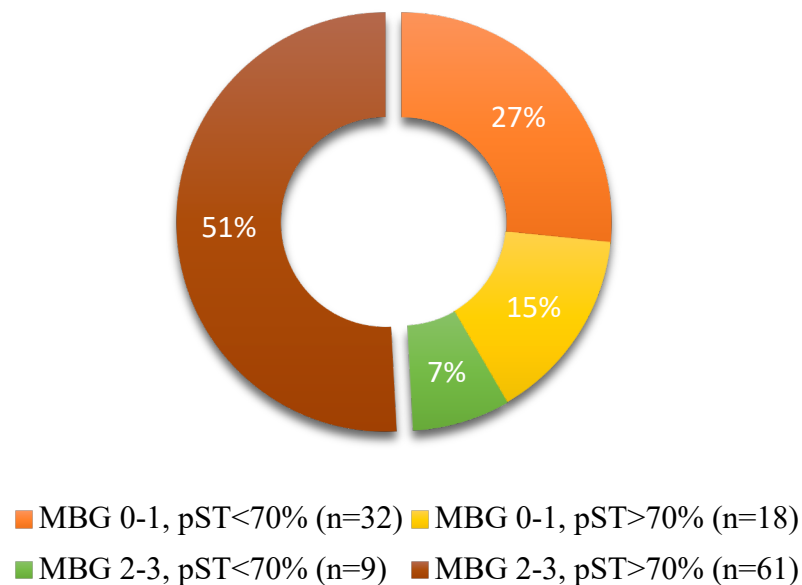


Рисунок 3.2.1 - Частота ураження мікроциркуляторного русла у хворих з відновленим кровотоком TIMI 3.

На рисунку 3.2.2 ілюструються рівні MIF у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST залежно від наявності ФНК. Пацієнти з ФНК мали значно вищі рівні MIF до та після ЧКВ, ніж ті, у яких не було виявлено ФНК (3 262 [2 260,5–5 951,5] пг/мл та 2 261 [1 324,0–3 400,0] пг/мл, p = 0,004; 3 287 [1 927,0–4 303,0] пг/мл та 2 008 [1 202,0–3 507,0] пг/мл, p = 0,015, відповідно).

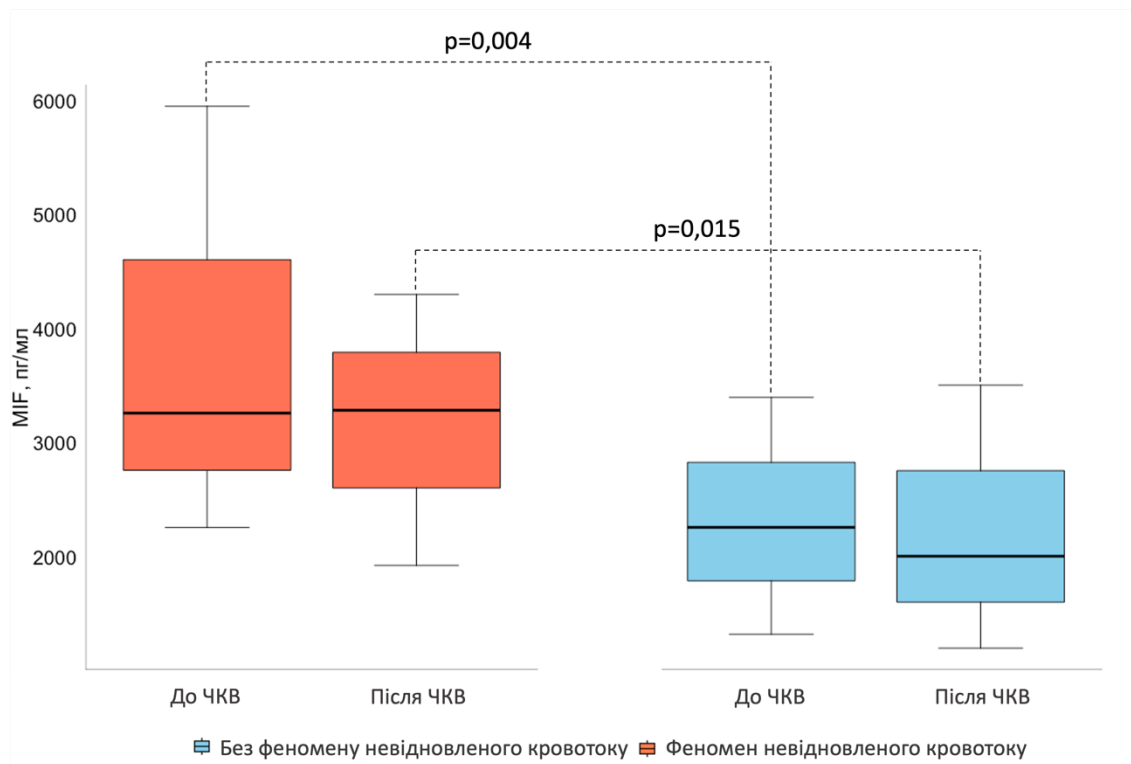


Рисунок 3.2.2 - Порівняння рівнів MIF до і після ЧКВ залежно від наявності ФНК.

Базові клінічні характеристики пацієнтів, що включені у дослідження, представлені в табл. 3.2.1. Група хворих з ФНК мала високий ризик розвитку повторного інфаркту та смерті за шкалами GRACE і TIMI у порівнянні з групою без ФНК ($p = 0,009$ та $p = 0,001$, відповідно). Пацієнти з ФНК мали значно більший час від початку симптомів до реваскуляризації порівняно з пацієнтами без ФНК ($7,5 \pm 9,7$ годин проти $5,2 \pm 3,0$ годин, відповідно, $p = 0,043$). У 15 (47 %) пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та ФНК спостерігалися ускладнення у гострий період захворювання (гостра лівошлуночкова недостатність, аневризма серця, фібриляція передсердь та стійка шлуночкова тахікардія), що достовірно перевищувало кількість ускладнень порівняно з пацієнтами без стану невідновленого кровотоку ($p = 0,002$). За 12 місяців спостереження 17 (53 %) пацієнтів групи з феноменом невідновленого коронарного кровотоку та 16 (26 %) пацієнтів групи з відновленим кровотоком досягли комбіновану кінцеву точку, яка включала смерть від усіх причин,

нефатальний ІМ та нефатальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або СН, повторну незаплановану реваскуляризацію ($p = 0,01$).

Таблиця 3.2.1

Клінічні характеристики пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST залежно від наявності ФНК

Показник	MBG 0-1, pST <70% (n=32)	MBG 2-3, pST >70% (n=61)	p
Вік, років	65,31±10,03	62,25±9,67	0,066
Чоловіки, n (%)	23 (71,9)	41 (67,2)	0,645
Жінки, n (%)	9 (28,1)	20 (32,8)	
Артеріальна гіпертензія, n (%)	28 (87,5)	48 (78,7)	0,226
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	12 (37,5)	17 (27,9)	0,341
Тютюнопаління, n (%)	12 (37,5)	28 (45,9)	0,437
Індекс маси тіла > 30, кг/м ²	6 (18,8)	13 (21,3)	0,771
Стабільна стенокардія до ІМ, n (%)	18 (56,3)	30 (49,2)	0,517
Нестабільна стенокардія до ІМ, n (%)	9 (28,1)	8 (13,1)	0,134
Сімейний анамнез ІХС, n (%)	12 (37,5)	31 (50,8)	0,221
Шкала оцінки ризику GRACE (госпітальний період), бал	162,00±48,67	138,05±27,74	0,023
Шкала оцінки ризику GRACE (протягом 6 місяців), бал	135,72±39,30	114,27±24,83	0,009
Шкала оцінки ризику ТІМІ, бал	5,25±2,63	3,44±2,14	0,001
Час від початку симптомів до реваскуляризації, години	7,50±9,70	5,26±3,03	0,043
Ускладнення ІМ під час госпіталізації			
Частота ускладнень у гострий період захворювання, n (%)	15 (46,9)	9 (14,8)	0,002
Ускладнення у віддалений період			
Комбіновані кінцеві точки, n (%)	17 (53,1)	16 (26,2)	0,010

Пацієнти з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та ФНК після ЧКВ (MBG 0-1, pST < 70 %) мали нижчу фракцію викиду ЛШ ((45,0 ± 6,9) % проти

($49,7 \pm 7,8$) %, $p=0,018$) та нижчі рівні загального холестерину ($4,5 \pm 1,4$) ммоль/л проти ($5,39 \pm 1,33$) ммоль/л, $p=0,025$), тригліцеридів ($1,5 \pm 0,6$) ммоль/л проти ($2,06 \pm 1,43$) ммоль/л, $p=0,007$), вищі рівні sST2 ($42,1 [30,6-135,7]$ нг/мл проти $33,0 [20,1-56,6]$ нг/мл, $p = 0,045$) та лейкоцитів крові ($12,2 \pm 3,9$) $\times 10^9$ /л проти ($10,3 \pm 3,7$) $\times 10^9$ /л, $p = 0,044$), ніж ті, у кого не було цього феномена (табл. 3.2.2). Крім того, було виявлено, що передня локалізація ІМ ($p = 0,006$) разом з ураженням лівої передньої низхідної артерії ($p = 0,022$) переважала у осіб з ФНК після ЧКВ порівняно з пацієнтами без ФНК (табл. 3.2.3). Не було значних відмінностей між групами в рівнях інших біомаркерів, включаючи креатинін, TnI та СРБ.

Таблиця 3.2.2

Кардіогемодинамічні та біохімічні показники обстежених хворих в гострий період ІМ

Показник	MBG 0-1, pST <70% (n=32)	MBG 2-3, pST >70% (n=61)	p
1	2	3	4
САТ, мм рт. ст.	125,22±34,85	139,05±26,49	0,110
ДАТ, мм рт. ст.	76,66±15,43	81,93±15,41	0,321
ЧСС, за 1 хв	84,38±23,29	77,18±15,41	0,104
КДО ЛШ, мл	131,59±15,01	125,74±28,42	0,663
КДО ЛШ index, мл/м ²	68,31±16,36	65,21±14,50	0,440
КСО ЛШ, мл	65,73±24,27	62,32±21,07	0,690
ММ ЛШ, г	227,09±60,34	209,22±76,75	0,266
ММ ЛШ index, г/м ²	118,04±30,96	103,21±41,64	0,144
ФВ ЛШ, %	45,00±6,95	49,79±7,81	0,018
Е/А	0,99±0,44	1,09±0,33	0,221
Біомаркери			
Піковий рівень TnI, нг/мл	10,74±3,45	9,01±4,21	0,106
МІФ до ЧКВ, пг/мл	3262,0 [2260,5–5951,5]	2261,0 [1324–3400]	0,004

Продовження таблиці 3.2.2

1	2	3	4
МІФ після ЧКВ, пг/мл	3287,0 [1927,0–4303,0]	2008,5 [1202,0–3507,0]	0,015
sST2, нг/мл	42,1 [30,69–135,74]	33,08 [20,15–56,6]	0,045
СРБ до ЧКВ, мг/л	19,02±9,77	19,24±9,53	0,863
СРБ на 5-7 добу після ЧКВ, мг/л	23,37±9,55	22,64±8,32	0,763
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	109,99±32,49	104,96±31,84	0,363
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1.73м ²	62,52±22,26	64,36±18,99	0,685
Глюкоза крові, ммоль/л	10,74±5,67	8,78±4,30	0,171
Гемоглобін, г/л	138,13±15,01	139,23±17,50	0,937
Лейкоцити крові, 10 ⁹ /л	12,24±3,96	10,36±3,74	0,025
Загальний ХС, ммоль/л	4,53±1,41	5,39±1,33	0,007
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,82±1,27	3,35±1,31	0,062
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01±0,26	1,06±0,35	0,948
Тригліцериди, ммоль/л	1,55±0,69	2,06±1,43	0,044

Таблиця 3.2.3

Локалізація ІМ та ушкодження коронарних судин залежно від наявності ФНК після первинного ЧКВ

Показник	MBG 0-1, pST < 70% (n = 32)	MBG 2-3, pST > 70% (n = 61)	p
1	2	3	4
Локалізація ІМ			
Передній, n (%)	23 (71,9)	24 (39,3)	0,006
Нижній та інші, n (%)	9 (28,1)	37 (60,7)	0,003
Стовбур ЛКА, n (%)	2 (5,4)	4 (6,6)	0,662
ПМША, n (%)	27 (84,4)	38 (62,3)	0,022
ПКА, n (%)	18 (56,3)	39 (63,9)	0,588

Продовження таблиці 3.2.3

1	2	3	4
ОГ ЛКА, n (%)	17 (53,1)	21 (34,4)	0,081
Кількість ушкоджених коронарних судин			
Одна, n (%)	12 (37,5)	26 (42,6)	0,633
Дві, n (%)	8 (25,0)	20 (32,8)	0,437
Три та більше, n (%)	12 (37,5)	15 (24,6)	0,193

За допомогою ROC-аналізу виявлено, що рівень MIF до ЧКВ, який передбачав стан невідновленого кровотоку, становив 3 663 пг/мл (чутливість – 74 %, специфічність – 72 %, AUC: 0,74; 95 % ДІ: 0,585–0,857; $p = 0,002$) (рис. 3.2.3А) та після ЧКВ – 2 380 пг/мл (чутливість – 48 %, специфічність – 89 %, AUC: 0,65; 95 % ДІ: 0,500–0,791; $p = 0,07$) (рис. 3.2.3Б).

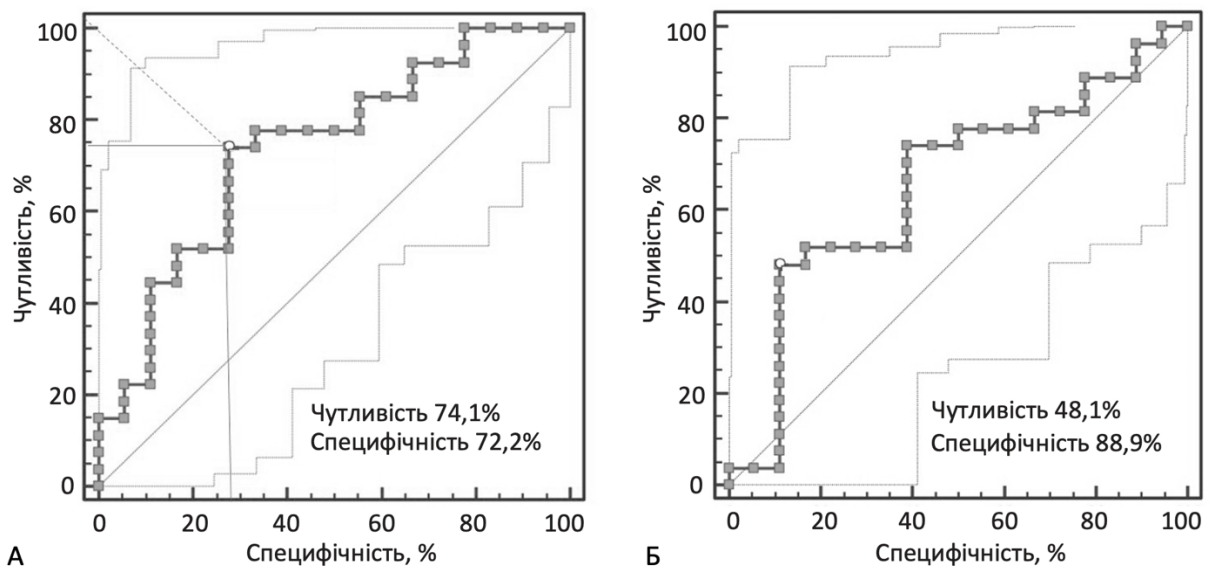


Рисунок 3.2.3.- Прогностична цінність циркулюючих рівнів MIF до (А) та після (Б) ЧКВ для феномена невідновленого кровотоку у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST: ROC-аналіз.

Виявлено, що рівні MIF до ЧКВ більші за 5 033 пг/мл незалежно прогнозували систолічну дисфункцію ЛШ у хворих з ФНК, яка була визначена як знижена (менш 40 %) фракція викиду ЛШ (чутливість – 50,0 %; специфічність – 91,7 %; AUC: 0,716; 95 % ДІ: 0,536–0,857, $p = 0,018$) (рис. 3.2.4).

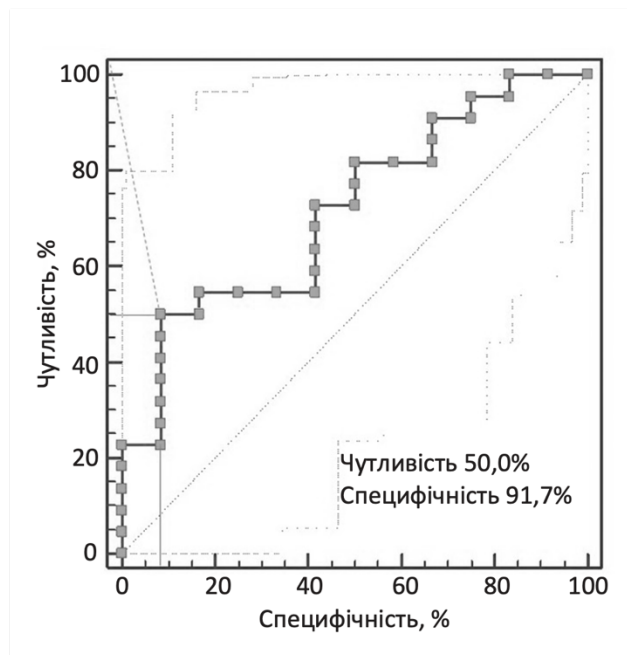


Рисунок 3.2.4. - Біомаркер MIF як предиктор зменшення фракції викиду ЛШ: ROC-аналіз.

Використовуючи уніваріантну та мультиваріантну регресію, визначено фактори, пов'язані з ФНК після ЧКВ у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST (табл. 3.2.4). Рівні MIF до ЧКВ понад 3 663 пг/мл та жіноча стать були незалежними предикторами ФНК (β -коефіцієнт 0,1; ВШ 1,1; 95 % ДІ: 1,0–1,2; $p = 0,036$ і β -коефіцієнт 2,9; ВШ 17,7; 95 % ДІ: 0,9–327,2; $p = 0,053$ відповідно).

Таблиця 3.2.4

Фактори, пов'язані з ФНК після ЧКВ у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Уніваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=25,546$; $p=0,0608$)				Мультиваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=8,790$; $p=0,0322$)			
	β - коефіцієнт	ВШ	95%ДІ	p	β - коефіцієнт	ВШ	95%ДІ	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	-1,1	0,3	0,0-29,3	0,627	-			
Чоловіки/жінки	15,1	3,920	0,0-5,3	0,684	2,8	17,7	0,9-327,2	0,053
Тютюнопаління,	2,7	15,6	0,0-31,7	0,658	-			

Продовження таблиці 3.2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цукровий діабет 2 типу	-51,6	0,0	-	0,982	-			
Кількість уражених коронарних судин	-10,6	0,0	0,0-0,0	0,697	-			
Локалізація ІМ	-16,0	0,0	0,0-0,0	0,649	-			
СРБ	0,6	1,8	0,2-12,0	0,521	-			
МІФ до ЧКВ	0,0033	1,0	0,9-1,0	0,664	0,1	1,1	1,0-1,2	0,036
МІФ після ЧКВ	-0,001	0,9	0,9-1,0	0,779	-			
sST2	-0,2	0,8	0,3-1,9	0,631	-			
Піковий TnI	-0,1	0,8	0,0-9,7	0,894	-			

Резюме. Результати дослідження показали, що у пацієнтів з ФНК спостерігався значно вищий рівень МІФ як до ЧКВ, так і після процедури, порівняно з пацієнтами з успішно відновленим кровотоком. Іншим важливим аспектом дослідження є встановлення порогових значень рівня МІФ понад 3 663 пг/мл для прогнозування ФНК. За результатами уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу встановлено, що жіноча стать та МІФ найбільш вірогідно передбачали ФНК у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST.

Крім того рівні МІФ до ЧКВ більш 5 033 пг/мл прогнозували знижену фракцію викиду ЛШ, що робить його можливим предиктором у ранній діагностиці систолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ФНК. МІФ після ЧКВ продемонстрував слабку прогностичну здатність до ФНК та не виявив сильної дискримінаційної здатності відносно систолічної дисфункції ЛШ. Підвищені рівні інших біомаркерів, таких як TnI, СРБ та sST2, не показали своїх прогностичних значень до ФНК.

Пацієнти з ФНК мали вищі показники ризику за шкалами GRACE і TIMI, що підтверджує асоціацію ФНК з тяжким клінічним перебігом захворювання і підвищеним ризиком розвитку несприятливих подій, таких як повторні

інфаркти та смертність. Це підкреслює важливість своєчасної оцінки ризику ФНК та більш інтенсивного моніторингу таких пацієнтів після ЧКВ. Частота внутрішньолікарняних смертей та несприятливих серцево- або цереброваскулярних подій при тривалому спостереженні була значно вищою у пацієнтів з ФНК та підвищеним рівнем MIF до реваскуляризації.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3.2 висвітлено в статтях [250], підтверджено авторським правом на винахід [251], апробовані на міжнародних науково-практичних конференціях [252-259].

Матеріали розділу дисертації опубліковані в наукових працях:

1. Storozhenko TY, Vishnevskaya IR, Kopytsya MP, Berezin AE. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in STsegment Elevation Myocardial Infarction. Pharmacophore. 2021;12(4):56-67. doi:10.51847/U9xKYWV7iV.

2. Копиця МП, Стороженко ТЄ, Вишневська ІР, Петеньова ЛЛ. Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Авторське право на твір № 101495 від 28.12.2020. Власник: ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

3. Стороженко ТЄ. Макрофаг-інгібуючий фактор та реперфузійне пошкодження у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 45.

4. Вишневська ІР, Стороженко ТЄ, Біла НВ. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів під час гострого інфаркту міокарда. В: Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень». 2020 черв. 12; Київ, Україна; 2020: с.81. doi:10.36074/12.06.2020.v1.

5. Storozhenko TY, Vyshnevskaya IR, Kopytsya MP. Macrophage migration inhibitory factor and myocardial reperfusion injury after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2020Dec.;315:228-229 doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.718
6. Vyshnevskaya IR, Storozhenko TY, Kopytsya MP. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of reperfusion myocardial injury in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020 Nov.;41(Suppl.2):ehaa946.3664. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3664
7. Вишневська ІР, Стороженко ТЄ. Інгібуючий фактор міграції макрофагів та феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(Дод.2):50-51.
8. Стороженко ТЄ, Копиця МП, Вишневська ІР. Новий біомаркер в прогнозуванні ефективності реперфузійної терапії гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 142.
9. Vishnevskaya I, Kopytsya MP, Storozhenko TY. The biomarker macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2021 Oct.;42(Suppl.1):3283. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3283
10. Стороженко ТЄ, Вишневська ІР. Роль макрофаг інгібуючого фактора в оцінці феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда. *Український кардіологічний журнал*. 2021;28(Дод.1):41.

3.3. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Дослідження ремоделювання ЛШ після гострого ІМ з елевацією сегмента ST проводилося на підставі вивчення рівнів циркулюючих маркерів запалення та MIF. Ми припустили, що визначення комбінації біомаркерів MIF та sST2 може мати прогностичну цінність для пацієнтів, які перенесли гострий ІМ з елевацією сегмента ST, і дасть змогу оцінити ризик виникнення віддаленого ремоделювання ЛШ. На першому етапі було проаналізовано результати спостереження протягом 6 місяців. Пацієнтів розподілили на дві групи за медіаною рівня MIF: перша – MIF до 2 501 пг/мл ($n = 60$), друга – MIF понад 2 501 пг/мл ($n = 60$). Клінічну характеристику пацієнтів, які брали участь у дослідженні, наведено в табл. 3.3.1 та 3.3.2.

У групі з рівнем MIF більш ніж 2 501 пг/мл хворі статистично значущо частіше мали анамнез артеріальної гіпертензії ($p = 0,03$), передню локалізація інфаркту ($p = 0,017$), високий ризик за шкалою GRACE у гострий період та протягом 6 місяців ($p = 0,041$ та $p = 0,02$, відповідно). Багатосудинне ураження зареєстрували у 62 % осіб. Високий рівень MIF супроводжувався більшою частотою госпітальних ускладнень, зокрема гострої серцевої недостатності ($p = 0,016$), аневризми ЛШ, фібриляції передсердь та стійкої шлуночкової тахікардії ($p = 0,024$).

Таблиця 3.3.1

Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів дослідження

Показник	MIF <2501 пг/мл (n=60)	MIF >2501 пг/мл (n=60)	p
1	2	3	4
Вік, роки	59,05±10,17	62,23±10,51	0,067
Чоловіки/жінки, n	44/16	39/19	0,836
ЧСС, за 1 хв	77,62±14,18	80,85±19,51	0,375
САТ, мм рт. ст.	136,57±22,77	135,00±29,95	0,795
ДАТ, мм рт. ст.	78,97±11,76	81,33±17,72	0,252

Продовження таблиці 3.3.1

1	2	3	4
Артеріальна гіпертензія, n (%)	41 (68,3)	51 (85,0)	0,03
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	17 (28,3)	23 (38,3)	0,245
Тютюнопаління, n (%)	31 (51,7 %)	30 (50,0)	0,855
Індекс маси тіла > 30, кг/м ²	16 (26,7 %)	12 (20,0)	0,388
Стабільна стенокардія до ІМ, n (%)	22 (36,7 %)	29 (48,3)	0,196
Нестабільна стенокардія до ІМ, n (%)	8 (13,3 %)	14 (23,3)	0,156
Сімейний анамнез ІХС, n (%)	27 (45,0 %)	25 (41,7)	0,712
Шкала оцінки ризику GRACE (госпітальний період), бал	131,12±23,65	146,48±41,19	0,041
Шкала оцінки ризику GRACE (протягом 6 міс), бал	107,60±23,22	121,63±35,07	0,02
Шкала оцінки ризику ТІМІ, бал	2,92±0,33	2,85±0,44	0,636

Таблиця 3.3.2

Дані коронарографії та клінічні події, що відбулися у пацієнтів в гострий та віддалений періоди захворювання

Показник	MIF <2501 пг/мл (n=60)	MIF >2501 пг/мл (n=60)	p
1	2	3	4
Локалізація ІМ			
Передній, n (%)	22 (36,7)	35 (58,3)	0,017
Нижній та інші, n (%)	38 (63,3)	25 (41,7)	

Продовження таблиці 3.3.2

1	2	3	4
Кількість ушкоджених коронарних артерій			
Одна, n (%)	30 (50,0)	23 (38,3)	0,198
Дві, n (%)	18 (30,0)	18 (30,0)	1,0
Три та більше, n (%)	12 (20,0)	19 (31,7)	0,144
Ушкоджені коронарні артерії			
Стовбур ЛКА, n (%)	6 (10,0)	2 (3,3)	0,143
ПМША, n (%)	37 (61,7)	44 (73,3)	0,172
ПКА, n (%)	40 (66,7)	34 (56,7)	0,259
ОГ, n (%)	15 (25,0)	24 (40,0)	0,079
Ускладнення ІМ під час госпіталізації			
Загальна кількість ускладнень (ГЛШН, аневризма серця, порушення ритму), n (%)	7 (11,7)	18 (30,0)	0,024
Ускладнення ІМ через 6 місяців			
Комбінована кінцева точка, n (%)	10 (16,7)	18 (30,0)	0,084

Лабораторні дані наведено у табл. 3.3.3. У пацієнтів другої групи порівняно з першою виявлено більш високі рівні sST2 (35,2 [23,8–89,3] нг/мл проти 24,2 [18,2–38,6] нг/мл, $p = 0,009$), лейкоцитів ($(11,3 \pm 4,1) \times 10^9/\text{л}$ проти $(9,2 \pm 3,0) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,007$), креатиніну в крові ($(107,7 \pm 28,0)$ мкмоль/л проти $(99,0 \pm 26,5)$ мкмоль/л, $p = 0,04$). Не встановлено значних відмінностей між групами за вмістом інших біомаркерів, зокрема TnI та С-реактивного білка.

Таблиця 3.3.3

Дані біохімічних досліджень залежно від рівня біомаркера MIF

Показник	MIF <2501 пг/мл (n=60)	MIF >2501 пг/мл (n=60)	p
1	2	3	4
TnI піковий, нг/мл	8,59±4,15	9,45±4,38	0,262
MIF до ЧКВ, пг/мл	1409,0 [1123,5–3934,0]	3737,5 [3181,0–5732,5]	0,0000 1
MIF після ЧКВ, пг/мл	1883,0 [1123,0–3934,0]	2928,0 [1898,0–4217,0]	0,052
sST2, нг/мл	24,27 [18,27–38,60]	35,27 [23,81–89,36]	0,009
СРБ до ЧКВ, мг/л	17,75±9,24	20,09±9,81	0,203
СРБ на 5-7 добу після ЧКВ, мг/л	22,30±8,48	24,53±8,81	0,133
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	99,05±26,53	107,71±28,07	0,040
Швидкість клубочкової фільтрації (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73м ²	71,14±20,48	63,70±19,47	0,056
Глюкоза крові, ммоль/л	9,05±3,95	9,97±5,56	0,668
Гемоглобін, г/л	141,20±16,36	139,10±16,52	0,727
Лейкоцити крові, 10 ⁹ /л	9,25±3,03	11,36±4,19	0,007
Загальний ХС, ммоль/л	5,08±1,19	5,00±1,27	0,570
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,23±1,05	3,12±1,22	0,434
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,32	1,03±0,32	0,856
Тригліцериди, ммоль/л	1,92±1,33	1,73±0,71	0,912

У гострий період інфаркту статистично значущих відмінностей за ехокардіографічними показниками між двома групами пацієнтів не було, але через 6 місяців у пацієнтів з рівнем MIF більшим за 501 пг/мл відзначено збільшення розмірів ЛШ (КДО ЛШ (p = 0,028), КСО ЛШ (p = 0,031)) та ЛП (p = 0,012), виражене зменшення ФВ ЛШ (p = 0,037), більшу частоту випадків мітральної регургітації (p = 0,024) та діастолічної дисфункції за показником E/A (p = 0,012; табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Ехокардіографічні параметри під час госпіталізації та через 6 місяців
спостереження

Показник		MIF <2501 пг/мл (n=60)	MIF >2501 пг/мл (n=60)	p
КДО ЛШ, мл	1	126,33±30,72	125,77±30,86	0,995
	2	134,72±28,01	145,59±47,34	0,565
	p	0,084	0,028	
КСО ЛШ, мл	1	59,58±22,53	63,13±22,41	0,376
	2	65,96±17,95	75,68±31,34	0,363
	p	0,098	0,036	
Об'єм ЛП, мл	1	27,19±6,58	28,40±12,21	0,519
	2	30,94±9,84	32,97±10,70	0,339
	p	0,125	0,012	
ММ ЛШ, г	1	232,49±76,39	209,83±77,02	0,065
	2	219,00±70,51	196,10±64,95	0,091
	p	0,336	0,292	
ФВ ЛШ, %	1	50,77±8,95	48,46±8,25	0,146
	2	50,40±4,63	47,43±7,58	0,037
	p	0,939	0,822	
Мітральна регургітація I-II, n (%)	1	12 (20)	21 (35)	0,065
	2	7 (11,6)	18 (30)	0,024
	p	0,211	0,599	
E/A	1	1,13±0,45	1,05±0,31	0,523
	2	1,24±0,48	0,98±0,35	0,012
	p	0,428	0,208	
E/e'	1	11,61±6,04	11,95±5,60	0,391
	2	13,06±6,35	14,70±6,04	0,403
	p	0,782	0,361	
TAPSE, см	1	22,00±4,00	21,23±2,85	0,674
	2	23,62±4,25	21,69±2,42	0,101
	p	0,601	0,639	

Примітка. 1 – стаціонарний період; 2 – через 6 місяців.

Тест рангової кореляції Спірмена виявив існування зв'язку між вмістом MIF та КДО ЛШ ($p = 0,001$), КСО ЛШ ($p = 0,02$), ММ ЛШ ($r = 0,22$; $p = 0,024$), розміром ЛП ($r = 0,37$; $p = 0,027$). Вміст sST2 корелював з КДО ЛШ ($r = 0,29$; $p = 0,009$), КСО ЛШ ($r = 0,29$; $p = 0,009$) та негативно з ФВ ЛШ ($r = -0,24$; $p = 0,02$).

ROC-аналіз показав, що рівень MIF більший за 2 484 пг/мл з чутливістю 90 %, специфічністю 58 % (AUC: 0,782; 95 % ДІ: 0,675–0,867; $p = 0,0003$) та рівень sST2 більший за 104,7 нг/мл з чутливістю 75 %, специфічністю 96 % (AUC: 0,875; 95 % ДІ: 0,766–0,945; $p = 0,0001$) передбачали систолічну дисфункцію ЛШ, тобто знижену ФВ ЛШ до 40 % (рис. 3.3.1).

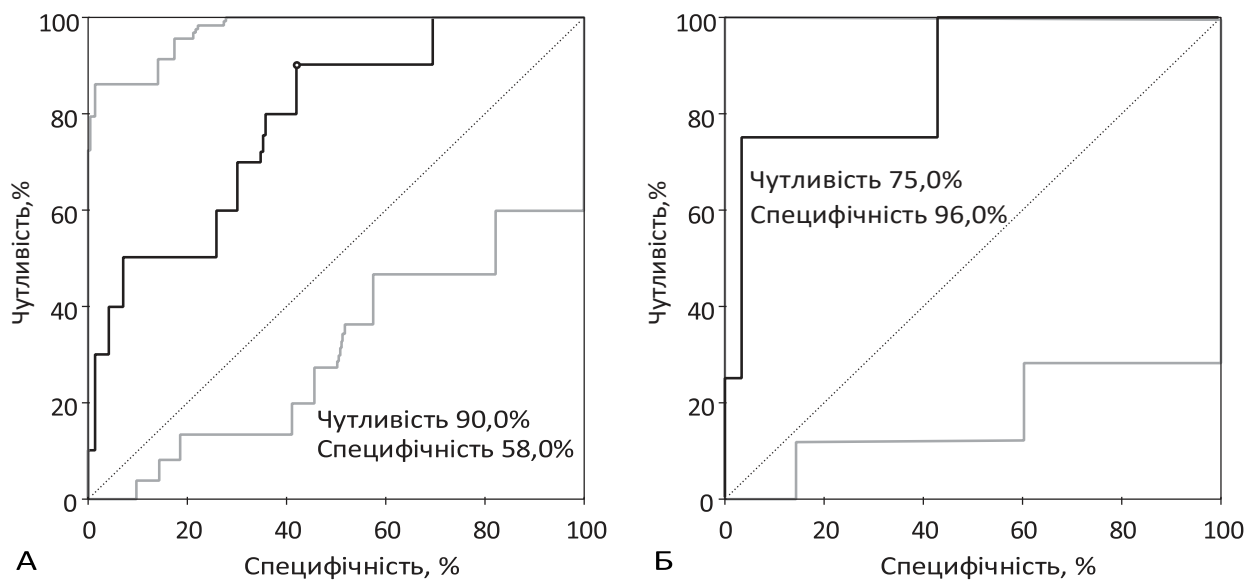


Рисунок 3.3.1. - Рівень біомаркерів MIF (А) та sST2 (Б) як предикторів зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ROC-аналіз).

За допомогою ROC-аналізу виявлено, що рівень MIF до ЧКВ, який прогнозував розвиток ремоделювання ЛШ, становив більше за 2 694 пг/мл (чутливість – 69,2 %; специфічність – 71,4 %; AUC: 0,714; 95 % ДІ: 0,509–0,870; $p = 0,037$), рівень sST2 більший за 31,2 нг/мл також показав прогностичні властивості до патологічних структурних змін ЛШ у через 6

місяців після гострого ІМ (чутливість – 78,6 %; специфічність – 58,3 %; AUC: 0,720; 95 % ДІ: 0,511–0,877; $p = 0,03$) (рис. 3.3.2).

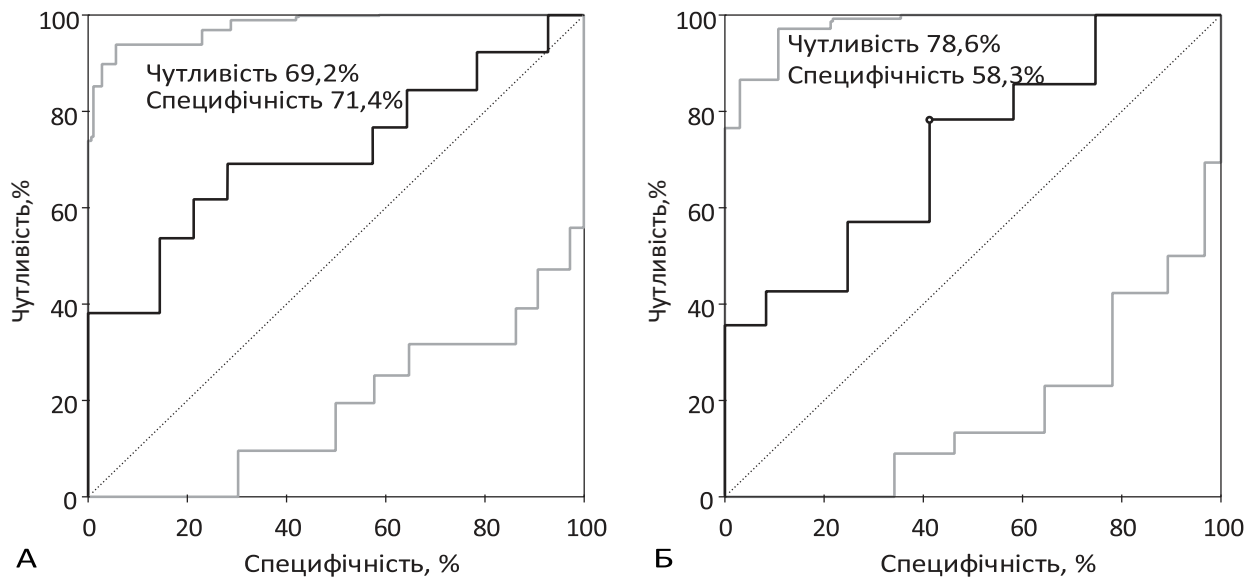


Рисунок 3.3.2. - Асоціація циркулюючих рівнів MIF (А) та sST2 (Б) з ремоделюванням ЛШ (ROC-аналіз).

Оцінено клінічні, лабораторні та інструментальні показники як можливі предиктори ремоделювання ЛШ через 6 місяців після ІМ (табл. 3.3.5).

Таблиця 3.3.5

Фактори, пов'язані з ремоделюванням ЛШ через 6 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Уніваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=21,239$; $p=0,0034$)				Мультиваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=21,208$; $p=0,0017$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95%ДІ	p	β -коефіцієнт	ВШ	95%ДІ	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФВ ЛШ	0,8	2,2	1,04,7	0,033	0,8	2,2	1,04,7	0,03
Кількість ушкоджених судин	-3,4	0,03	0,0006-1,6	0,084	-			
Killip клас	-2,2	0,1	0,002-5,0	0,256	-			

Продовження таблиці 3.3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МІФ до ЧКВ	0,002	1,0	0,9-1,0	0,050	0,002	1,0	1,0-1,0	0,028
sST2	0,09	1,0	0,9-1,2	0,060	0,09	1,1	1,0-1,2	0,042
Піковий TnI	0,04	1,0	0,6-1,7	0,860	-			

Застосування покрокового логістичного регресійного аналізу виявило, що МІФ до реваскуляризації, sST2 та ФВ ЛШ є незалежними предикторами ремоделювання ЛШ у хворих, які перенесли гострий ІМ з елевацією сегмента ST (ВШ 1,0; 95 % ДІ: 1,000 3–1,005; $p = 0,028$; ВШ 1,1; 95 % ДІ: 1,003–1,2; $p = 0,042$ та ВШ 2,2; 95 % ДІ: 1,07–4,7; $p = 0,03$, відповідно).

Отримані результати досягли статистично значущих рівнів, але ДІ не був достатньо широким. Тому параметри МІФ, sST2 та ФВ ЛШ були об'єднані в одне рівняння за допомогою логістичної регресії:

$$Y = \frac{\text{EXP}(39,06 + 0,82 \text{ ФВ ЛШ} + 0,096 \text{ sST2} + 0,0028 \text{ МІФ})}{(1 + \text{EXP}(39,06 + 0,82 \text{ ФВ ЛШ} + 0,096 \text{ sST2} + 0,0028 \text{ МІФ}))}$$

Ця модель з чутливістю 76,9 % та специфічністю 84,6 % прогнозує ризик несприятливого ремоделювання ЛШ через 6 місяців після коронарної події з АUC: 0,864, 95 % ДІ: 0,673–0,966, z-статистика = 5,17, $p = 0,000 1$ (рис. 3.3.3).

Прогнозування за шкалою від 0 до 1, де значення вище 0,5 вказує на ймовірність розвитку ремоделювання ЛШ, тоді як значення менше 0,5 корелює з хорошим прогнозом.

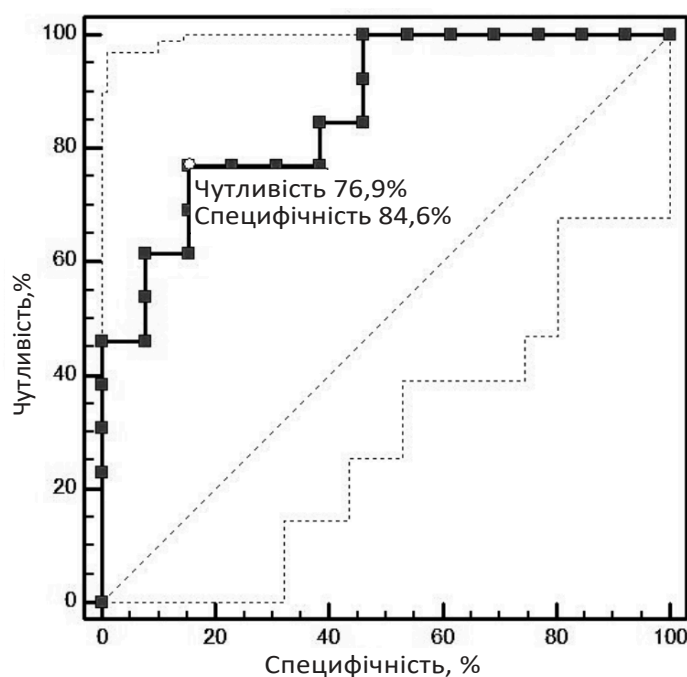


Рисунок 3.3.3. - ROC-крива формули, яка передбачає ремоделювання ЛШ після гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

Мета наступного етапу дослідження полягала у визначенні ключових параметрів для прогнозування розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 1 рік після гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Це дозволило розробити шкалу, що містить біохімічні та функціональні показники, які співвідносяться з усіма ланками патогенезу коронарної події та відображують функціональний стан ураженого міокарда.

Ехокардіографічні показники аналізували під час стаціонарного періоду лікування та через 1 рік спостереження. Оцінювали КДО ЛШ, КСО ЛШ, ФВ ЛШ за Сімпсоном, продольний стрейн (global longitudinal strain – GLS). Пізніше патологічне ремоделювання ЛШ визначали як збільшення КДО ЛШ більш ніж на 10 % та/або КСО ЛШ понад 10 % протягом 1 року після індексної події.

Уніваріативний та мультиваріативний регресійний аналіз показав, що незалежними предикторами розвитку патологічного ремоделювання ЛШ були ФВ ЛШ, кількість ушкоджених судин (КУС), рівень sST2, MIF, GLS (табл. 3.3.6).

Таблиця 3.3.6

Чинники, що впливають на розвиток ремоделювання ЛШ через 1 рік після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Уніваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=22,9$; $p=0,0018$)			Мультиваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=21,99$; $p=0,0005$)		
	β -коефіцієнт	ВШ(95%ДІ)	p	β -коефіцієнт	ВШ(95%ДІ)	p
ФВ ЛШ	0,819	2,268 (1,027-5,010)	0,043	0,748	2,113 (1,066-4,186)	0,032
sST2	0,093	1,097 (0,999-1,203)	0,051	0,097	1,102 (1,007-1,205)	0,035
КіШір клас	-0,581	0,559 (0,017-18,929)	0,746	-	-	-
MIF	0,002	1,002 (0,999-1,005)	0,063	0,003	1,003 (1,0001-1,005)	0,044
TnI	0,193	1,213 (0,695-2,118)	0,497	-	-	-
Кількість ушкоджених судин	-4,121	0,016 (0,0001-2,312)	0,103	-4,389	0,012 (0,0002-0,977)	0,049
GLS	0,750	2,118 (0,959-4,679)	0,064	0,793	2,211 (1,019-4,795)	0,045

Для можливого використання у практиці лікаря або науковця-кардіолога ми використали ROC-аналіз для визначення найбільш збалансованої точки відсічення для цих показників та отримали формулу (рис. 3..4):

$$Y = \frac{\text{EXP}(-35,97 + 0,097s\text{ST}2 + 0,003\text{MIF} + 0,75\text{ФВ ЛШ} - 4,39\text{КУС} + 0,79\text{GLS})}{(1 + \text{EXP}(-35,97 + 0,097s\text{ST}2 + 0,003\text{MIF} + 0,75\text{ФВ ЛШ} - 4,39\text{КУС} + 0,79\text{GLS}))}$$

За розробленою формулою прогнозувати позитивний ефект можна при $Y > 0,5$, негативний — при $Y < 0,5$.

Аналіз ROC-кривих показав, що кумулятивне значення таких показників, як MIF, sST2, GLS, КУС, ФВ ЛШ (AUC: 0,689; 95 % ДІ: 0,513–0,832; $p = 0,048$), дає змогу ідентифікувати пацієнтів з ризиком розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 1 рік після гострого ІМ з елевацією сегмента ST.

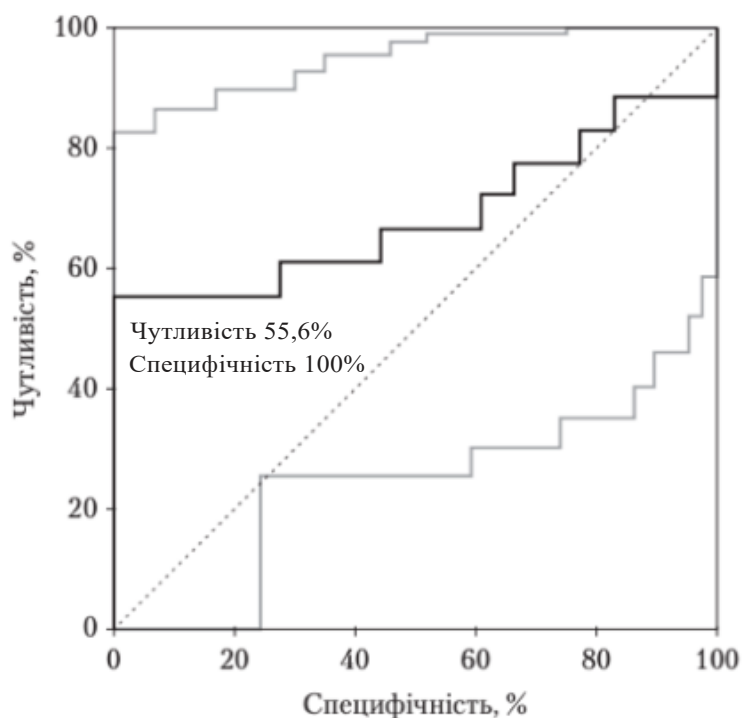


Рисунок 3.3.4. - Чутливість та специфічність формули. ROC-крива.

Резюме. Основним висновком даного етапу дослідження є встановлення важливості процесів запалення в прогнозуванні ремоделювання ЛШ у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після успішного відновлення кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії.

Наявність високого рівня MIF у хворих з ІМ супроводжувалася статистично значущим розширенням порожнини ЛШ, розвитком вторинної мітральної регургітації та зниженням систолічної функції ЛШ. Визначено порогові значення MIF (більш за 2 484 та понад 2 694 пг/мл, відповідно) і sST2 (більш за 104,7 та понад 31,2 нг/мл, відповідно) для прогнозування систолічної дисфункції та ремоделювання ЛШ. Використання комбінації біомаркерів MIF, sST2 та ФВ ЛШ підвищує точність прогнозу виникнення ремоделювання ЛШ через 6 місяців після ІМ з чутливістю 77 % та специфічністю 85 %.

Також виявлено додаткові важливі чинники, які призводять до розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 12 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST — ФВ ЛШ, MIF, sST2, кількість ушкоджених судин і GLS. На основі зазначених параметрів була розроблена прогностична модель. Аналіз ROC-кривих показав достатню чутливість та специфічність моделі для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку патологічного ремоделювання ЛШ через 12 місяців після ІМ, що робить цю модель ефективним інструментом для прогнозування та подальшого індивідуального підходу до лікування.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3.3 висвітлено в статтях [260, 261, 270], апробовані на міжнародних науково-практичних конференціях [262-267, 271, 272].

Матеріали розділу дисертації опубліковані в наукових працях:

1. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2021;(4):19-28. doi:10.30978/UTJ2021-4-19.
2. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N, Kis A, Kaaki M. The role of biomarker macrophage migration inhibitory factor in cardiac remodeling prediction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Wiad Lek. 2023;76(5pt1):911-919. doi:10.36740/WLek202305104.
3. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. New biomarker for early prediction of myocardium reperfusion and cardiac remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. Eur J Heart Fail. 2020;22(Suppl. S1):327-328. doi:10.1002/ejhf.1963
4. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. The role of macrophage migration inhibitory factor in predicting left ventricular remodeling in patients with

acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):206. doi:10.1002/ejhf.2569.

5. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor as a marker for post-infarction heart failure 6-month after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

6. Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of left ventricular remodeling in STEMI patients. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

7. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Biomarkers as a prognostic factor for post-infarction adverse left ventricle remodeling 6-month after STEMI. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

8. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Association of macrophage migration inhibitory factor and sST2 with left ventricular remodeling among st-elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis.* 2022 Aug.;355:38. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.196.

9. Петюніна О, Копиця М, Вишневіська І, Стороженко Т, Кобець А. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. *Український терапевтичний журнал.* 2022;(1-2):23-30. doi:10.30978/UTJ2022-1-23.

10. Стороженко Т, Вишневіська І. Прогностична цінність біомаркерів для ремоделювання лівого шлуночка при інфаркті міокарда з підняттям сегмента ST. В: *Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена Дню науки; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 45.*

11. Storozhenko T, Kopytsya M, Vishnevskaya I, Petyunina O. Predictive capacity of inflammatory biomarkers for left ventricular remodeling among ST-

segment elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2023 Aug.;379(1_Supplement):S75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.877.

3.4. Фактор пригнічення міграції макрофагів як прогностичний біомаркер несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Метою даного етапу дослідження було оцінити прогностичну цінність MIF у пацієнтів, які перенесли гострий ІМ з елевацією сегмента ST, протягом 12 місяців після успішної реваскуляризації.

Упродовж однорічного періоду спостереження 45 пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST досягли комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від усіх причин, нефатальний ІМ та нефатальний інсульт, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або СН, повторну реваскуляризацію. Клінічна характеристика пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST та рівні біомаркерів наведені в табл. 3.4.1 і табл. 3.4.2.

Пацієнти з несприятливим перебігом були переважно чоловіками, мали в анамнезі стабільну стенокардію до індексної події (62 %), відповідали середньому та високому ризику за шкалами GRACE та TIMI. Група пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки протягом 12 місяців, мала більшу частоту ускладнень у гострому періоді захворювання, включаючи гостру лівошлуночкову недостатність, аневризму серця, фібриляцію передсердь та стійку шлуночкова тахікардію, порівняно з групою пацієнтів, які не досягли кінцевої точки ($p = 0,019$).

Рівень MIF до та після ЧКВ був достовірно вищим у пацієнтів, які досягли кінцевих точок, ніж при сприятливому перебігу захворювання (3 623 [1 711,0-5 664,0] пг/мл проти 2 405 [1 324,0-3 231,0] пг/мл, $p = 0,002$; 3 232 [1 899,0-5 473,0] пг/мл проти 2 110 [1 215,0-3 640,0] пг/мл, $p = 0,012$, відповідно) (табл. 3.4.2). Рівень гемоглобіну був достовірно нижчим ($p = 0,015$), а рівні лейкоцитів ($p = 0,001$), sST2 ($p = 0,05$), загального холестерину ($p = 0,042$), ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,032$) були достовірно вищі в групі хворих з несприятливим результатом. СРБ не виявив

достовірних відмінностей ні до ЧКВ, ні на 5-7 добу після реваскуляризації ($p = 0,288$ та $p = 0,179$, відповідно).

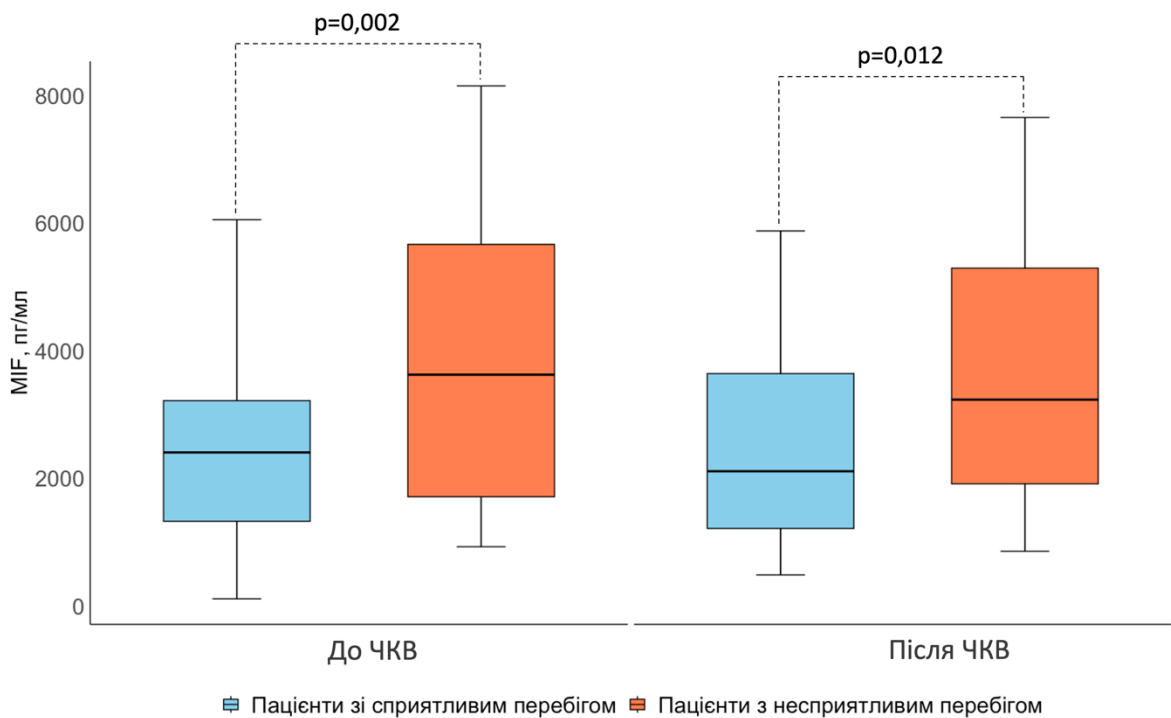


Рисунок 3.4.1. - Концентрація MIF до та після ЧКВ залежно від постінфарктного перебігу.

Таблиця 3.4.1

Характеристики пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через 12 місяців спостереження після ІМ

Показник	Пацієнти зі сприятливим перебігом (n=89)	Пацієнти, які досягли кінцевої точки (n=45)	p
1	2	3	4
Клініко-анамнестичні параметри			
Вік, років	60,31±10,54	63,42±10,11	0,124
Чоловіки, n (%)	70 (78,7)	25 (55,6)	0,005
Тютюнопаління, n (%)	47 (52,8)	18 (40,0)	0,161

Продовження таблиці 3.4.1

1	2	3	4
Індекс маси тіла >30, кг/м ²	21 (23,6)	12 (26,7)	0,697
Стабільна стенокардія до ІМ, n (%)	35 (39,3)	28 (62,2)	0,012
Артеріальна гіпертензія, n (%)	66 (74,2)	39 (86,7)	0,098
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	25 (28,1)	20 (44,4)	0,064
Сімейний анамнез ІХС, n (%)	40 (44,9)	20 (44,4)	0,956
Шкали ризику ІМ			
Шкала оцінки ризику GRACE (госпітальний період), бал	133,97±25,42	153,40±46,67	0,047
Шкала оцінки ризику GRACE (протягом 6 міс), бал	110,65±23,85	127,40±39,08	0,033
Шкала оцінки ризику ТІМІ, бал	3,34±1,94	4,67±2,96	0,022
Локалізація ІМ			
Передній, n (%)	41 (46,1)	23 (51,1)	0,581
Нижній та інші, n (%)	48 (53,9)	22 (48,9)	
Ускладнення ІМ під час госпіталізації			
Частота ускладнень у гострий період захворювання, n (%)	14 (15,7)	15 (33,3)	0,019
Параметри гемодинаміки			
САТ, мм рт. ст.	134,56±31,34	132,58±29,09	0,546
ДАТ, мм рт. ст.	80,66±13,42	79,04±17,76	0,646
ЧСС, за 1 хв	77,54±14,81	82,56±19,79	0,214
КДО ЛШ, мл	125,85±28,27	126,44±34,99	0,769

Продовження таблиці 3.4.1

1	2	3	4
КДО ЛШ index, мл/м2	63,91±14,61	65,31±16,28	0,854
КСО ЛШ, мл	60,55±21,03	61,49±25,10	0,788
ММ ЛШ, г	222,08±80,92	219,55±71,86	0,843
ММ ЛШ index, г/м2	109,58±42,29	109,05±41,06	0,854
ФВ ЛШ, %	50,60±8,43	47,79±8,99	0,070
Е/А	1,11±0,33	1,03±0,46	0,265

Рівень біомаркера МІФ до ЧКВ значно корелював з наявністю ускладнень в гострому періоді ІМ ($r = 0,38$; $p = 0,009$) та класом ГСН за Killip ($r = 0,4$; $p = 0,006$).

Таблиця 3.4.2

Вміст біологічних маркерів крові у пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Пацієнти зі сприятливим перебігом, (n=89)	Пацієнти, які досягли кінцевої точки, (n=45)	p
1	2	3	4
TnI піковий, нг/мл	8,87±4,69	9,62±3,49	0,345
МІФ до ЧКВ, пг/мл	2405,0 [1324,0–3231,0]	3623,0 [1711,0–5664,0]	0,002
МІФ після ЧКВ, пг/мл	2110,0 [1215,0–3640,0]	3232,0 [1899,0–5473,0]	0,012
sST2, нг/мл	31,21 [21,14–45,68]	51,20 [21,93–23,25]	0,050
СРБ до ЧКВ, мг/л	18,25±9,46	20,13±9,64	0,288
СРБ на 5-7 добу після ЧКВ, мг/л	22,52±8,63	24,53±9,06	0,179
Гемоглобін, г/л	142,64±16,61	134,96±15,56	0,015
Лейкоцити крові, 10^9 /л	9,68±3,38	11,99±4,16	0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	9,03±4,30	10,79±5,45	0,065

Продовження таблиці 3.4.2

1	2	3	4
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	101,35±23,15	109,27±38,85	0,749
Швидкість клубочкової фільтрації (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73м ²	68,04±18,39	62,68±23,25	0,171
Загальний ХС, ммоль/л	4,75±1,10	5,23±1,29	0,042
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,06±0,35	0,99±0,24	0,352
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,92±0,99	3,35±1,22	0,032
Тригліцериди, ммоль/л	1,88±1,18	1,75±0,76	0,833

Протягом 6 місяців спостереження 26 пацієнтів (19 %) досягли кінцевої точки. Було визначено комбіновану кінцеву точку: смерть від усіх причин, повторний ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, повторна реваскуляризація у зв'язку з погіршенням перебігу основного захворювання, госпіталізація з приводу СН.

Використовуючи ROC-аналіз, обчислено площу під кривою для MIF до та після ЧКВ для прогнозування настання кінцевої точки протягом 6 місяців спостереження, яка склала 0,7 та 0,8, відповідно, проте достовірність була досягнута лише для рівня MIF після реваскуляризації (прогностичне значення більш за 3 934 пг/мл; чутливість – 71 %; специфічність – 87,5 %; 95 % ДІ: 0,64-0,90; p=0,000 7), рис. 3.4.2.

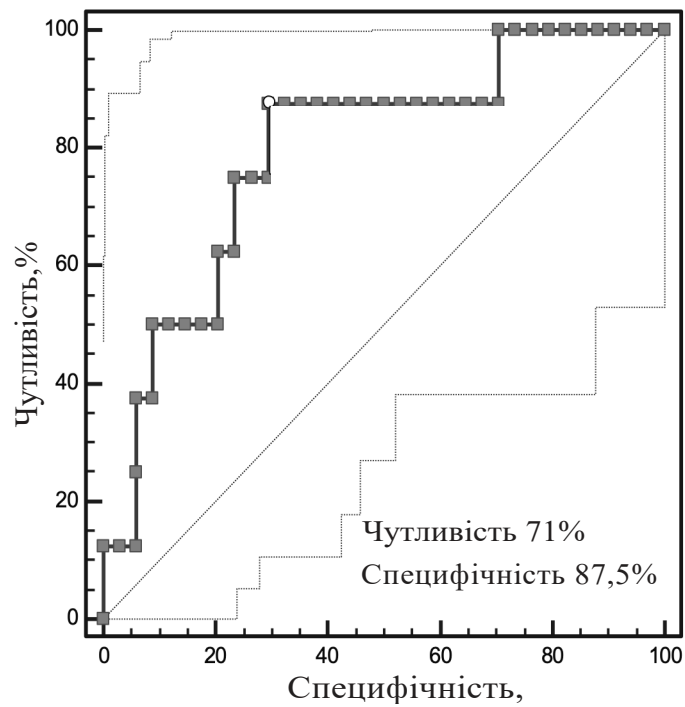


Рисунок 3.4.2.- ROC-крива рівня біомаркера MIF, визначеного через 24 години після ЧКВ у прогнозуванні настання кінцевої точки протягом 6 місяців після гострого ІМ.

При спробі побудувати ROC-кривих для TnI та СРБ для визначення їхньої прогностичної здатності щодо настання несприятливих події протягом 6 місяців, достовірних результатів отримано не було, докладні результати представлені у табл. 3.4.3.

Таблиця 3.4.3

Роль біомаркерів MIF до ЧКВ, СРБ до ЧКВ і на 5-7 добу, TnI до ЧКВ і через кожні 6 годин після у прогнозуванні настання кінцевої точки протягом 6 після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Біомаркери	Чутливість, %	Специфічність,%	95% ДІ	AUC	p
MIF до ЧКВ	63	82	0,52-0,81	0,68	0,12
СРБ до ЧКВ	63	85	0,48-0,79	0,64	0,3
СРБ на 5-7 добу	100	52	0,53-0,87	0,73	0,08
TnI _I	88	35	0,35-0,67	0,5	0,9
TnI _{II}	88	35	0,35-0,67	0,5	0,9
TnI _{III}	50	74	0,38-0,7	0,5	0,7
TnI _{IV}	25	100	0,35-0,66	0,5	0,9
Примітка. TnI _I – до ЧКВ; TnI _{II} – через 6 годин після ЧКВ; TnI _{III} – через 12 годин після ЧКВ; TnI _{IV} – через 18 годин після ЧКВ.					

Для прогнозування настання кінцевих точок протягом 6 місяців застосовували методи уніваріативного та мультиваріативного логістичного регресійного аналізу. Факт настання кінцевої точки представлено у вигляді бінарної змінної. В якості потенційних предикторів оцінювалися такі клінічні, лабораторні та інструментальні показники: рівень глюкози крові, креатинін сироватки крові, рівень біомаркера MIF після ЧКВ, СРБ до ЧКВ, які представлені в табл. 3.4.4.

Таблиця 3.4.4

Частка впливу різних змінних на прогноз гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Параметри	Коефіцієнт	Відношення шансів	95% ДІ	p
Глюкоза крові	0,34	1,41	1,05 - 1,90	0,021
Креатинін сироватки крові	-0,07	0,93	0,86 – 1,00	0,07
MIF після ЧКВ	0,001	1,0	1,0002 -1,0021	0,022
СРБ до ЧКВ	0,14	1,14	0,99 – 1,32	0,07

Як видно з наведених вище результатів, лише рівень глюкози крові та біомаркера MIF після ЧКВ були достовірними предикторами настання кінцевих точок протягом 6 місяців після розвитку гострого ІМ з елевацією сегмента ST. На підставі отриманих даних побудована логістична регресійна модель, яка включала вищевказані показники. Спільне врахування рівня глюкози крові та біомаркера MIF після ЧКВ виявилось значущим у прогнозуванні несприятливих наслідків (підвищення AUC з 0,80 до 0,95), у порівнянні з окремим визначенням біомаркера MIF після ЧКВ ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,0009$). Діагностична ефективність моделі склала 88 %, згідно з даними в табл. 3.4.5.

Таблиця 3.4.5

Порівняння показників прогностичної моделі та окремо взятого біомаркера MIF після ЧКВ

Параметри	Чутливість, %	Специфічність,%	95% ДІ	AUC	p
MIF після ЧКВ	88	71	0,64-0,90	0,8	0,0007
Модель	94	63	0,78-0,95	0,95	0,0009

Відповідність моделі використаним даним оцінювалась за допомогою критерію згоди Хосмера-Лемешєва. Для перевірки значущості моделі використовували χ^2 тест. При значенні $p < 0,05$ гіпотеза про незначущість моделі відхиляла. В даному випадку модель була статистично значущою ($\chi^2 = 8,5$; $DF = 9$; $p = 0,49$).

З метою визначення рівня MIF, що прогнозує несприятливий перебіг протягом 12 місяців післяінфарктного періоду, був проведений ROC-аналіз. Рівень MIF до ЧКВ більший за 3 493 пг/мл з чутливістю 53,6 % та специфічністю 82,2 % асоціювався з виникненням несприятливих подій (AUC: 0,70; 95 % ДІ: 0,578–0,753; $p = 0,001$) (рис. 3.4.3).

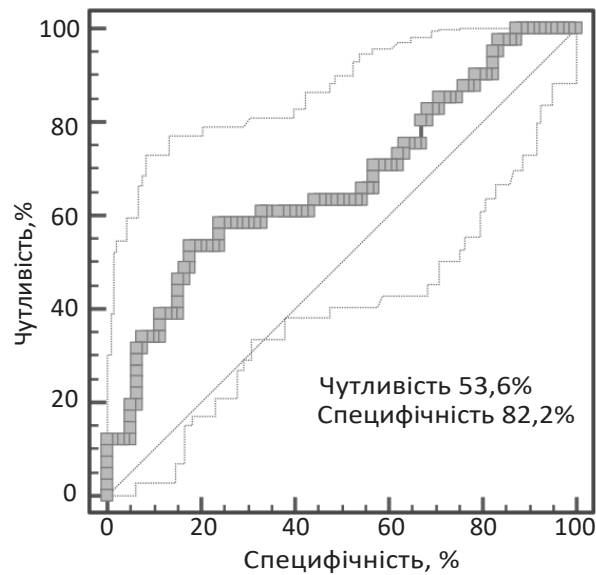


Рисунок 3.4.3. - Прогностичне значення рівнів MIF до ЧКВ для несприятливих подій протягом 12 місяців після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST: ROC-аналіз.

Встановлено пороговий рівень MIF після ЧКВ понад 5 353 пг/мл, (AUC: 0,65; 95 % ДІ: 0,551–0,745; $p = 0,009$). Концентрація біомаркера вище зазначеного рівня з чутливістю 25 % та специфічністю 98 % має прогностичне значення протягом 12 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST (рис. 3.4.4).

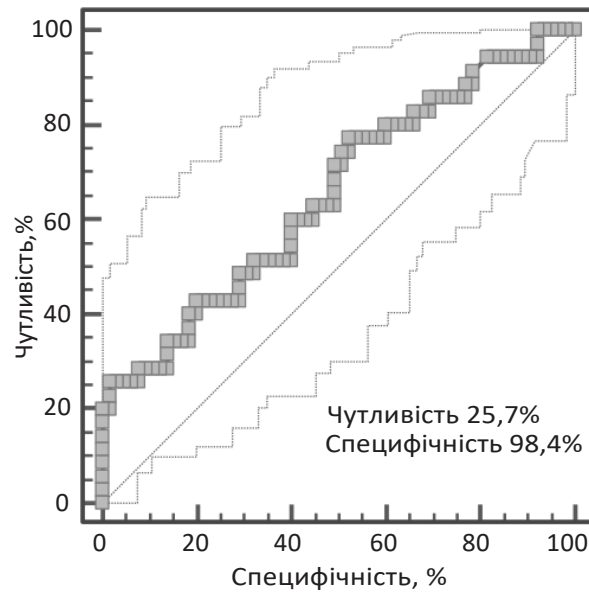


Рисунок 3.4.4. - Прогностичне значення рівнів MIF після ЧКВ для несприятливих подій протягом 12 місяців після перенесеного гострого ІМ з елевацією сегмента ST: ROC-аналіз.

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та концентрацією MIF проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій залежно від рівня MIF з побудовою кумулятивних кривих Каплана – Мейєра (рис. 3.4.5).

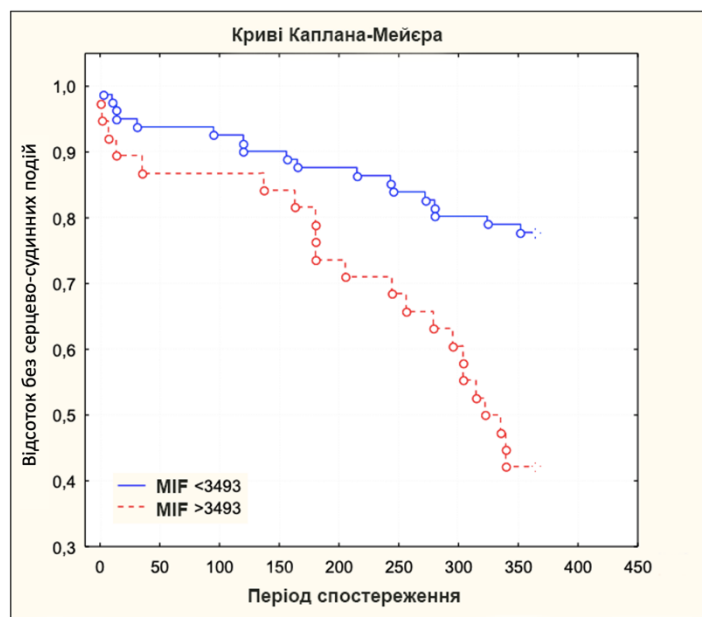


Рисунок 3.4.5. - Криві Каплана-Мейєра у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST залежно від концентрації MIF та прогнозування несприятливих подій протягом 1 року.

Криві Каплана – Мейєра продемонстрували помітну розбіжність вже до кінця першого місяця та надалі. Рівень MIF більший за 3 493 пг/мл був пов'язаний з гіршою виживаністю, а накопичення кінцевих точок у когорті з рівнем MIF меншим ніж 3 493 пг/мл було нижчим ($p = 0,0002$). Тенденція зберіглася до кінця першого року.

За допомогою моделі багатofакторної логістичної регресії виявлено, що досягнення кінцевих точок пов'язане з високими рівнями MIF до та після ЧКВ (ВШ 1,0; 95 % ДІ: 1,0001–1,0008; $p = 0,013$ та ВШ 1,0; 95 % ДІ: 1,0001–1,0009; $p = 0,019$) та СРБ, який визначили протягом першого тижня після події (ВШ 1,0; 95 % ДІ: 1,005–1,2; $p = 0,03$) (табл.3.4.6).

Таблиця 3.4.6

Уніваріантний та мультиваріантний логістичний аналіз факторів, що впливають на розвиток несприятливих подій через 12 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Уніваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=29,659$; $p=0,0005$)				Мультиваріантний регресійний аналіз ($\chi^2=21,121$; $p=0,0001$)			
	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p
sST2	0,01	1,01	0,9-1,0	0,141	-			
Глюкоза крові	0,1	1,1	0,9-1,3	0,190	-			
Лейкоцити крові	-0,03	0,9	0,7-1,1	0,751	-			
Локалізація ІМ	-1,1	0,3	0,06-1,7	0,187	-			
Піковий TnI	-0,05	0,9	0,7-1,1	0,651	-			
MIF до ЧКВ	0,0003	1,0	0,9-1,0	0,097	0,0004	1,0	1,0001-1,0008	0,013
MIF після ЧКВ	-0,0003	1,0	0,9-1,0	0,084	0,0004	1,0	1,0001-1,0009	0,019
СРБ до ЧКВ	0,07	1,0	0,9-1,1	0,129	-			
СРБ на 5-7 добу після ЧКВ	0,09	1,0	0,9-1,2	0,126	0,09	1,0	1,005-1,2	0,03

Резюме. Встановлено, що рівень MIF був значно вищим у пацієнтів, які досягли кінцевої точки, ніж у пацієнтів із сприятливим клінічним перебігом захворювання. Раннє підвищення біомаркера MIF асоціювалося з розвитком ускладнень у госпітальному періоді і протягом наступних 6 та 12 місяців. Запропонована прогностична модель, яка включає рівень глюкози в крові та біомаркер MIF після ЧКВ, значно покращує точність прогнозування ризику ускладнень гострого ІМ з елевацією сегмента ST протягом 6 місяців після індексної події з діагностичною ефективністю моделі 88 %.

На відміну від MIF, рівень CRP в перший день захворювання не мав прогностичного значення. Мультиваріантний регресійний аналіз комбінованої кінцевої точки показав, що рівні MIF до або після ЧКВ та CRP на 5-7 день після ІМ можливо розглядати як маркери несприятливого клінічного перебігу. Було виявлено достовірний зв'язок між рівнем CRP на 5-7 день гострого ІМ з елевацією сегмента ST та несприятливим перебігом захворювання протягом 12 місяців. Таким чином, MIF є більш специфічним біомаркером для прогнозування несприятливих подій вже в перший день гострого ІМ з елевацією сегмента ST, що було підтверджено результатами аналізу ROC-кривої, де специфічність прогнозу досягла 98 %.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3.5 висвітлено в статтях [268, 273], апробовані на міжнародних науково-практичних конференціях [258, 269, 274-282].

Матеріали розділу дисертації опубліковані в наукових працях:

1. Копуцья М, Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Prognostic role of macrophage migration inhibitory factor in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention. Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science". 2019;6(33):20-25. doi:10.15587/2519-4798.2019.185453.
2. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Petyunina O, Babichev D. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of adverse outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2020 Sept;22(Suppl. S1):42-43. doi:10.1002/ejhf.1963.
3. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N. Prediction of one-year adverse clinical outcomes by macrophage migration inhibitory factor in stemi patients. EUREKA: Health Sciences. 2022;(5):19-29. doi:10.21303/2504-5679.2022.002714.
4. Вишневська І, Стороженко Т, Копиця М. Інгібуючий фактор міграції макрофагів як предиктор феномену «no-reflow» та інших

несприятливих подій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 24.

5. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І. Роль інгібуючого фактора міграції макрофагів в прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 138.

6. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of complications in patients with acute st- elevation myocardial infarction in acute and distant period. *Atherosclerosis*. 2021 Aug.;331:205-206. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.630

7. Vishnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sept;23(Suppl.S2):106. doi:10.1002/ejhf.2296

8. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Pietienova L. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of poor outcomes and prognosis in patients with st-elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296

9. Vishnevskaya I, Storozhenko T. Assessing the predictive power of biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296

10. Стороженко Т. Клінічне значення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю

міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с.47.

11. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The predictive power of biomarker macrophage migration inhibitory factor in patients with st- segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021 Oct.;42(Suppl.1):3282. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3282

12. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The biomarker macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021 Oct.;42(Suppl.1):3283. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3283

13. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Prognostic utility of the macrophage migration inhibitory factor in predicting of one-year adverse outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients. 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum. 2021 Dec. 2-5. The Live Virtual Experience. USA. Poster presentation.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попередні клінічні дослідження показали, що рання реперфузія міокарда з використанням первинного ЧКВ суттєво знижує госпітальну смертність у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [52, 70, 77]. Проте залишається висока частота небажаних кардіоваскулярних подій у осіб з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після ЧКВ через виникнення феномену невідновленого коронарного кровотоку [17-19]. ФНК визначається як ускладнення гострого ІМ з елевацією сегмента ST після реваскуляризації інфаркт-залежної артерії, яке тісно пов'язане з несприятливими клінічними подіями (збільшення смертності та повторна госпіталізація), патологічним ремоделюванням ЛШ та розвитком СН [17, 18]. Протягом останніх десятиліть біологічні маркери запалення та фіброзу детально розглядалися як діагностичні та прогностичні інструменти при гострому ІМ [34, 37-39, 283-285]. Включення до клінічної практики нових біомаркерів, здатних прогнозувати ускладнення гострого ІМ з елевацією сегмента ST на ранніх етапах захворювання, може значно покращити прогноз для цієї групи пацієнтів.

У нашому дослідженні виявлено зміни рівнів клітинних біомаркерів MIF, sST2, СРБ, лейкоцитів та TnI після ЧКВ, які відображали динаміку запалення та ступінь пошкодження міокарда у гострий період ІМ. Пікові значення TnI були зафіксовані через 6 годин після реваскуляризації інфаркт-залежної коронарної артерії, з подальшим поступовим зниженням протягом наступних годин. Ці результати узгоджуються з раніше опублікованими даними, які також вказують на більш значний підйом рівня тропоніну після відновлення епікардіального кровотоку у коронарній артерії при гострому ІМ з наступним зворотнім зниженням [145, 146]. Особливу увагу привертає висока концентрація MIF, яка спостерігалася протягом перших годин після виникнення симптомів гострого ІМ. Це робить його потенційно корисним для ранньої діагностики інфаркту, оскільки його підвищений рівень може

слугувати індикатором ішемічного пошкодження кардіоміоцитів. За допомогою MIF можна спрогнозувати остаточний розмір інфаркту, ступінь ремоделювання ЛШ та внутрішньолікарняну смертність, розвиток несприятливих серцево-судинних подій у довгостроковому періоді [34, 37, 221]. Ми виявили, що рівень MIF залишався підвищеним протягом перших днів захворювання у порівнянні зі здоровими особами, що може свідчити про тривалість запального процесу в міокарді. Динаміка маркера запалення СРБ підтверджує ці спостереження. Його рівень демонстрував поступове зростання, досягаючи максимальних показників на 5-7 добу після ІМ. Це вказує на активізацію запальних механізмів, які можуть продовжуватися протягом кількох днів після первинного ушкодження [11].

Результати дисертаційного дослідження розкрили здатність нового біомаркера MIF вже у перші години гострого ІМ з елевацією сегмента ST прогнозувати розвиток феномену невідновленого коронарного кровотоку після проведення первинного ЧКВ. Оскільки MIF сприяє запальній реакції через індукцію запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіни ІЛ-6 та ІЛ-1, раннє зростання рівнів цього цитокіну у пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST є потужним індикатором окисного стресу та ішемічно-реперфузійної травми міокарда та судин [202, 218]. З іншого боку, MIF стимулює репаративний ангиогенез, проліферацію ендотеліальних клітин-попередників та запобігає апоптозу кардіоміоцитів [35, 219, 286]. У цьому контексті MIF можна розглядати як адаптивний багатофункціональний цитокін з захисними властивостями на тканинному рівні, який сприяє розвитку колатералей [287]. Високі рівні MIF можуть відображати адаптивну реакцію проти тяжкості мікроваскулярного запалення, ендотеліальної дисфункції, ремоделювання ЛШ, прогножуючи несприятливі події при гострому ІМ з елевацією сегмента ST [37, 205, 288, 289].

Найбільш інформативним методом для діагностики ФНК є МРТ [108, 109]. Однак вона не є оптимальною для оцінки стану пацієнта в гострій фазі в зв'язку з технічними труднощами. Тому ми обрали комплексний підхід для

оцінки коронарного кровотоку на різних рівнях. Використання шкал ТІМІ та MBG дозволило одночасно оцінити стан епікардіальних судин та міокардіальної перфузії [110-114]. Аналіз резолюції сегмента ST на ЕКГ є швидким і неінвазивним способом оцінки успішності реперфузії, особливо у пацієнтів, які вже пройшли процедуру ЧКВ, і надає можливість для подальшого моніторингу стану [101, 102]. Таким чином застосування ангіографічних характеристик епікардіального та мікросудинного кровотоку за шкалами ТІМІ, MBG у поєднанні з аналізом резолюції сегмента ST на ЕКГ дозволило нам всебічно оцінку наявності ФНК. А додаткове вимірювання циркулюючих рівнів MIF значно підвищило точність прогнозування ризику виникнення ФНК на ранній стадії ІМ з елевацією сегмента ST.

У попередніх дослідженнях повідомлялося, що рівні MIF негативно корелювали з фракцією викиду ЛШ, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 та іншими супутніми захворюваннями серця [39, 289, 290]. У нашому дослідженні ми знайшли чіткі підтвердження цих висновків. Рівні MIF до ЧКВ корелювали з піковим рівнем тропоніну, показником GRACE, систолічним та діастолічним розмірами лівого шлуночка, а також фракцією викиду ЛШ. Отримані нами дані відповідали результатам інших дослідників [34, 37, 38, 291]. Крім того, було виявлено, що рівні MIF до ЧКВ більші за 3 663 пг/мл передбачали післяпроцедурний ФНК, підвищені концентрації MIF до ЧКВ понад 5 033 пг/мл мали високу дискримінаційну здатність до розвитку систолічної дисфункції ЛШ після ЧКВ. На відміну від MIF, підвищені рівні інших біомаркерів, таких як TnI, СРБ та sST2, не показали своїх прогностичних значень при прогнозуванні ФНК. Цікаво, що рівні MIF після ЧКВ продемонстрували лише слабку прогностичну здатність до ФНК та порушення систолічної функції ЛШ.

Слід відзначити, що досліджуваний нами розчинний супресор туморогенезу (sST2) за результатами декількох публікацій передбачав розвиток феномену невідновленого кровотоку при гострому ІМ з елевацією сегмента ST [229, 230]. Оскільки концентрація sST2 у пацієнтів з гострим ІМ

з елевацією сегмента ST при госпіталізації добре корелювала зі ступенем стенозу коронарної артерії, ми припускаємо, що sST2 та MIF можуть по-різному прогнозувати ФНК та розвиток несприятливих подій. Біомаркер sST2, будучи тісно пов'язаним з багатосудинним коронарним ураженням, незалежно прогнозує реперфузійне пошкодження разом із мікросудинним запаленням, тоді як MIF може відображати стан попереднього кондиціонування, викликаного ішемією, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Результати мета-аналізу 27 ретроспективних і проспективних досліджень, які вивчали дисфункцію міокарда при гострому ІМ з елевацією сегмента ST після ЧКВ, вказують на значний вплив первинного потоку ТІМІ менше або на рівні 1 та високого навантаження тромбами на виживаність пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [292]. Таким чином, затримка реперфузії ішемічного стенозу може бути потужним ко-фактором, що заважає прогностичній здатності біомаркерів запалення до ФНК.

MIF, який відіграє ключову роль у захисті міокарда під час ішемічного ушкодження, може покращувати серцеву функцію та запобігати патологічному ремоделюванню серця шляхом пригнічення CD74/AMP-активованої протеїнкінази та її компонентів [196, 220]. Крім того, MIF стимулює загоєння та покращує функцію через CXCR2 у клітинах-резидентах, регулюючи апоптоз кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин [21]. Ці дані дозволяють нам пояснити молекулярні механізми, за допомогою яких MIF впливає на відновлення мікросудинного кровотоку та підтримку міокардіальної функції [293]. Але надмірна його активація, спричинена масивним ураженням міокарда, призводить, вірогідно, до втрати його кардіопротекторних функцій. Хоча важко остаточно стверджувати, що MIF учасник чи спостерігач складних патофізіологічних процесів, які обумовлені гострим ІМ.

В нашому дослідженні жіноча стать та MIF були ідентифіковані як незалежні предиктори ФНК після первинного ЧКВ. Попередні дослідження дали суперечливі результати щодо більш високої короткострокової

смертності та несприятливого перебігу серед жінок після первинного ЧКВ у випадках гострого ІМ з елевацією сегмента ST [164, 294]. Було припущено, що наявність супутніх захворювань, таких як гіпертензія, цукровий діабет другого типу, хронічна хвороба нирок та коронарна мікросудинна дисфункція може бути вирішальним елементом розуміння впливу жіночої статі на прогноз після гострого ІМ з елевацією сегмента ST [162, 163]. Вірогідно, що рівні циркулюючого MIF перебувають під регуляцією статевих гормонів та цитокінів, пов'язаних з білою жировою тканиною, і можуть мати різний вплив на реперфузійне пошкодження. Статеві гормони, що впливають на маркери запалення та ектопічне відкладення жиру, можуть опосередковувати стимуляцію MIF. Однак це припущення вимагає більш детального дослідження у майбутньому.

Запалення під час гострого ІМ відіграє ключову роль у процесі загоєння зони ураження, забезпечуючи фагоцитоз некротичних тканин, деградацію позаклітинного матриксу, формування колагенових волокон та ангиогенез, що призводить до утворення рубців [12]. Проте надмірне запалення може спричинити ремоделювання шлуночків, їх хронічну дилатацію, розвиток СН, порушення серцевого ритму та зменшення виживаності пацієнтів [11, 295]. Є низка наукових праць, які розглядають взаємозв'язок між MIF та СН. Встановлено, що концентрація MIF у плазмі крові корелює з маркерами запалення та клінічними параметрами тяжкості СН, але у досліджену популяцію не були залучені особи з гострим ІМ [296]. Нам вдалося підтвердити участь MIF та sST2 у процесах запалення та некрозу шляхом виявлення зв'язку між рівнями цих біомаркерів та лейкоцитами крові, СРБ, тропоніном у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST.

У нашому дослідженні наявність високого рівня MIF у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST супроводжувалася статистично значущим розширенням порожнини ЛШ, розвитком вторинної мітральної регургітації та зниженням систолічної функції ЛШ. Рівень MIF та sST2 у поєднанні з ФВ ЛШ найбільш вірогідно прогнозували ремоделювання ЛШ протягом перших 6

місяців після гострого ІМ з високою чутливістю та специфічністю. У той час як використання прогностичної моделі через 12 місяців після початку захворювання з урахуванням наведених вище та додаткових показників (кількість ушкоджених судин та продольний стрейн) знижувало її чутливість. Це може бути обумовлено тим, що найбільш вираженні структурно-функціональні зміни ЛШ відбуваються у перші місяці після інфаркту [11, 12]. Таким чином, обидва клітинні біомаркери беруть активну участь у регулюванні запалення та подальшому розвитку несприятливих структурних і функціональних змін серця, але впливають на різні ланки цього процесу.

Результати проведеного дослідження підтвердили, що рівень MIF був значно вищим у пацієнтів, які досягли кінцевих точок протягом 12 місяців спостереження, ніж при сприятливому перебігу захворювання. Наші висновки відповідають отриманим результатам попередніх досліджень [35, 218, 290]. Ми помітили, що підвищений рівень MIF на ранній стадії захворювання відображає перебіг у довгостроковому періоді пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST. Зв'язок між високим рівнем MIF та несприятливим прогнозом пояснюється тим, що при загостренні ішемії та розвитку інфаркту продукція даного біомаркера сприяє накопиченню макрофагів у некротичному міокарді, посилює запальну реакцію та індукує продукцію інших факторів запалення, що посилює ураження міокарда та збільшує зону некрозу [23]. Також відомо, що макрофаги беруть участь у відновленні пошкодженого міокарда після коронарної події, а їх дефіцит сповільнює ці процеси та погіршує перебіг захворювання [297].

Аналіз виживаності пацієнтів показав додатковий вплив підвищеного рівня MIF на прогнозування комбінованої кінцевої точки у когорті досліджуваних осіб. З огляду на літературні дані про те, що MIF може проявляти протизапальні та кардіопротекторні властивості, наші результати виглядають неоднозначними. Однак ці суперечливі результати, швидше за все, вказують на те, що запальні реакції необхідні для успішного загоєння міокарда, але вони можуть стати шкідливими, якщо тривають занадто довго.

Результати інших досліджень показали, що експресія біомаркера MIF значно підвищується на ранніх стадіях гострого ІМ з елевацією сегмента ST і пов'язана з розвитком шлуночкових аритмій [298]. Підвищення рівня MIF у плазмі крові відзначали в перші 12-24 години після формування індексної події.

Найбільш досліджуваний маркер запалення СРБ до ЧКВ не був значно підвищений на відміну від MIF, і лише на 5-7 день гострого ІМ з елевацією сегмента ST він продемонстрував свою прогностичну здатність щодо несприятливого перебігу захворювання у відділеному періоді. Таким чином, біомаркер MIF має перевагу перед СРБ як більш ранній предиктор несприятливих подій.

Відомо, що в порівнянні з тропоніном MIF експресується кардіоміоцитами або імунними клітинами. Він може вивільнятися життєздатними кардіоміоцитами, які піддавались стресу, в якості механізму самозбереження, у той час як тропонін надходить у кровоток із зруйнованої клітинної мембрани мертвих клітин [20, 34, 36, 299]. Це дає право стверджувати, що MIF грає роль у більш тонких патогенетичних механізмах, ніж тропонін, що підтверджено результатами нашого дослідження. Рівень тропоніну корелював лише з рівнем MIF до ЧКВ і втрачав цей взаємозв'язок в наступні години після події.

Кілька досліджень показали, що більш високі рівні sST2 були пов'язані з великим ризиком смертності та розвитку СН [284, 300-302]. Однак цей біомаркер ще недостатньо вивчений при гострому ІМ з елевацією сегмента ST [230]. Основною функцією sST2 є потенціювання ефектів IL-33, який має антигіпертрофічну, антифіброзну дію на кардіоміоцити [300]. Однак швидке підвищення sST2 при пошкодженні міокарда супроводжується пригніченням антигіпертрофічних ефектів IL-33. Ми припустили, що визначення sST2 може мати прогностичну цінність для пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, оскільки це дозволить оцінити можливість ускладнень у коротко- та довгостроковий періоди. У нашому дослідженні прогностична сила ST2 була

нижчою порівняно з MIF, проте використання комбінації біомаркерів значно підвищувало чутливість і специфічність діагностики ремоделювання серця. Ймовірно, це може бути пов'язано з наявністю супутньої СН у цих дослідженнях, тоді як ми включали пацієнтів з відомою симптоматичною СН.

Підводячи підсумок, можна припустити, що MIF асоціюється із запальною реакцією так само, як і СРБ, але є більш специфічним біологічним маркером до прогнозування несприятливих клінічних подій, що було підтверджено результатами аналізу ROC кривої, де специфічність MIF досягла 98 %.

Є декілька аргументів на користь використання біомаркера, який передбачає кінцевий розмір інфаркту та ФНК, у веденні пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST. Ранні зміни в циркулюючих рівнях цього біомаркера могли б сприяти прийняттю рішень щодо своєчасної корекції лікування, особливо в регіонах світу, де ресурси охорони здоров'я обмежені. Це також може допомогти належному розподілу ресурсів для конкретних пацієнтів, яким знадобиться персоніфікований підхід до лікування та профілактика ускладнень гострого ІМ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної проблеми клінічної кардіології, а саме удосконалення оцінки ефективності реперфузійної терапії, підвищення точності прогнозування несприятливого перебігу гострого ІМ з елевацією сегмента ST та розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ шляхом нового усвідомлення патогенетичної ролі циркулюючого фактора пригнічення міграції макрофагів, розчинного супресора туморогенезу-2 та С-реактивного білка.
2. Виявлено достовірно вищу концентрацію фактора пригнічення міграції макрофагів у пацієнтів в перші години гострого ІМ з елевацією сегмента ST порівняно із групою здорових добровольців (3 400 [2 089,0-5 571,0] пг/мл проти 721 [567,3-1 104,1] пг/мл ($p < 0,001$), що свідчить про активацію даного біомаркера у відповідь на ішемічні та некротичні процеси в міокарді.
3. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем фактора пригнічення міграції макрофагів, лейкоцитами крові ($r = 0,33$; $p = 0,0001$), С-реактивним білком ($r = 0,19$; $p = 0,032$), розчинним супресором туморогенезу-2 ($r = 0,33$; $p = 0,001$) та піковими значеннями тропоніну ($r = 0,44$; $p = 0,002$), що підтверджують його участь в патогенетичних механізмах імунного запалення та некрозу.
4. Встановлені порогові значення фактора пригнічення міграції макрофагів (понад 3 663 пг/мл), які підтверджують його прогностичну цінність у виникненні феномена невідновленого кровотоку після первинного ЧКВ при гострому ІМ з елевацією сегмента ST. У 32 пацієнтів (27 %) з порушеннями коронарної мікроциркуляції виявлена достовірна більша частота ускладнень як у гострий період ($p = 0,002$), так і протягом 12 місяців спостереження ($p = 0,01$).

5. Надмірна активація фактора пригнічення міграції макрофагів (більше 2 694 пг/мл) та розчинного супресора туморогенезу-2 (більше 31,2 нг/мл) в перші дні захворювання прогнозує розвиток ремоделювання ЛШ протягом 12 місяців після гострого ІМ з елевацією сегмента ST. Використання розробленої моделі на підставі обох біомаркерів фактора пригнічення міграції макрофагів, розчинного супресора туморогенезу-2 та ФВ ЛШ підвищує точність прогнозу структурно-функціональних змін ЛШ.
6. Встановлено, що загальноприйнятий маркер системного запалення С-реактивний білок прогнозує несприятливий перебіг гострого ІМ з елевацією сегмента ST при його визначенні лише на 5-7 день захворювання, в той час як фактор пригнічення міграції макрофагів з високою чутливістю та специфічністю дозволяю виділити категорію пацієнтів дуже високого ризику вже з перших годин. Висока концентрація фактора пригнічення міграції макрофагів до ЧКВ (більша за 3 493 пг/мл) та після ЧКВ (понад 5 353 пг/мл) передбачала несприятливі події в госпітальному і віддаленому періоді захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати лікарям інтервенційної кардіології та інфарктних відділень оцінювати ефективність реперфузійної терапії на основі показників епікардіального кровотоку за шкалою TIMI, міокардіальної перфузії за шкалою MBG, резольуції сегмента ST на ЕКГ, що дозволить виявити на ранній стадії пацієнтів з феноменом невідновленого кровотоку після первинного ЧКВ при гострому ІМ з елевацією сегмента ST. Використання даного алгоритму дозволить лікарям своєчасно ідентифікувати пацієнтів дуже високого ризику, які потребують персоніфікованого лікування для попередження несприятливих подій в гострий, підгострий та хронічний періоди захворювання.
2. Рекомендовано визначати рівень фактора пригнічення міграції макрофагів та розчинного супресора туморогенезу-2 в поєднанні з показниками ФВ ЛШ в перші дні гострого ІМ з елевацією сегмента ST з метою прогнозування післяінфарктного ремоделювання ЛШ та призначення оптимальної медикаментозної терапії для його попередження.
3. Пацієнтам з гострим ІМ з елевацією сегмента ST після проведення реваскуляризації інфаркт-залежної коронарної артерії шляхом первинного ЧКВ доцільно визначати фактор пригнічення міграції макрофагів (в перший день) та С-реактивний білок (на 5-7 день) з метою виявлення осіб дуже високого ризику несприятливих подій, які потребують персоніфікованого супроводу при лікуванні на етапах інфарктних відділень, закладів первинної медичної допомоги за участі кардіолога та сімейного лікаря.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016 Jun 15;102(12):926-33. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308678.
2. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigeegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3056-3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515.
3. Krishnan U, Brejt JA, Schulman-Marcus J, Swaminathan RV, Feldman DN, Goyal P, Wong SC, Minutello RM, Bergman G, Singh H, Kim LK. Temporal Trends in the Clinical Acuity of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):100.e9-100.e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.06.040.
4. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 10;381(15):1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.
5. Costa R, Trêpa M, Oliveira M, Frias A, Campinas A, Luz A, Santos M, Torres S. Heart Failure Incidence Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2022 Feb 1;164:14-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.10.035.
6. Martínez Membrive MJ, Subirana I, Fadeuilhe E, Rueda F, Carreras-Mora J, Oliveras T, Giralt T, Labata C, Ferrer M, El Ouaddi N, Montero S, Elosúa R, Ribas N, Bayés-Genís A, García-García C. Ten-year prognosis of acute atrial fibrillation in ST-elevation myocardial infarction: recurrence and risk stroke. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024 Jun 3;:zuae072. doi: 10.1093/ehjacc/zuae072.

7. Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):710-9. doi: 10.1161/01.cir.92.4.710.
8. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1223-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20.
9. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, Napodano M, Bilato C, Razzolini R, Iliceto S. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4;46(7):1229-35. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.054.
10. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bøttcher M, Rehling M, Thuesen L, Bøtker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009 Jun;30(11):1322-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehp113.
11. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 2019 Apr;44(2):96-106. doi: 10.1007/s00059-019-4785-8.
12. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):91-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
13. Galli M, Niccoli G, De Maria G, Brugaletta S, Montone RA, Vergallo R, Benenati S, Magnani G, D'Amario D, Porto I, Burzotta F, Abbate A, Angiolillo DJ, Crea F. Coronary microvascular obstruction and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2024 May;21(5):283-298. doi: 10.1038/s41569-023-00953-4. E
14. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2016 Jul-Aug;68(4):539-51. doi: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.

15. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, Sethi P, Mukherjee A, Varadarajan P, Pai RG. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. *Int J Angiol.* 2021 Mar;30(1):15-21. doi: 10.1055/s-0041-1725979.
16. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 21;54(4):281-92. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
17. Bamarinejad A, Kermani-Alghoraishi M, Soleimani A, Roohafza H, Yazdekhashti S, MirmohammadSadeghi A, Bamarinejad F, Sadeghi M. Long-term outcome and prognostic value of angiographic slow/no-reflow phenomenon after emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2024 Aug 1;35(5):389-396. doi: 10.1097/MCA.0000000000001362.
18. Ashraf T, Khan MN, Afaque SM, Aamir KF, Kumar M, Saghir T, Rasool SI, Rizvi SNH, Sial JA, Nadeem A, Khan AA, Karim M. Clinical and procedural predictors and short-term survival of the patients with no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2019 Nov 1;294:27-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.067.
19. Niccoli G, Cosentino N, Lombardo A, Sgueglia GA, Spaziani C, Fracassi F, Cataneo L, Minelli S, Burzotta F, Maria Leone A, Porto I, Trani C, Crea F. Angiographic patterns of myocardial reperfusion after primary angioplasty and ventricular remodeling. *Coron Artery Dis.* 2011 Nov;22(7):507-14. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834a37ae.
20. White DA, Fang L, Chan W, Morand EF, Kiriazis H, Duffy SJ, Taylor AJ, Dart AM, Du XJ, Gao XM. Pro-inflammatory action of MIF in acute myocardial infarction via activation of peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2013 Oct 1;8(10):e76206. doi: 10.1371/journal.pone.0076206.
21. Liehn EA, Kanzler I, Korschalla S, Kroh A, Simseyilmaz S, Sönmez TT, Bucala R, Bernhagen J, Weber C. Compartmentalized protective and detrimental effects of endogenous macrophage migration-inhibitory factor mediated by CXCR2 in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion. *Arterioscler*

Thromb Vasc Biol. 2013 Sep;33(9):2180-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301633.

22. Harris J, VanPatten S, Deen NS, Al-Abed Y, Morand EF. Rediscovering MIF: New Tricks for an Old Cytokine. *Trends Immunol.* 2019 May;40(5):447-462. doi: 10.1016/j.it.2019.03.002.
23. Voss S, Krüger S, Scherschel K, Warnke S, Schwarzl M, Schrage B, Girdauskas E, Meyer C, Blankenberg S, Westermann D, Lindner D. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Expression Increases during Myocardial Infarction and Supports Pro-Inflammatory Signaling in Cardiac Fibroblasts. *Biomolecules.* 2019 Jan 23;9(2):38. doi: 10.3390/biom9020038.
24. Yu CM, Lai KW, Chen YX, Huang XR, Lan HY. Expression of macrophage migration inhibitory factor in acute ischemic myocardial injury. *J Histochem Cytochem.* 2003 May;51(5):625-31. doi: 10.1177/002215540305100508.
25. Qi D, Hu X, Wu X, Merk M, Leng L, Bucala R, Young LH. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion. *J Clin Invest.* 2009 Dec;119(12):3807-16. doi: 10.1172/JCI39738.
26. Wang J, Tong C, Yan X, Yeung E, Gandavadi S, Hare AA, Du X, Chen Y, Xiong H, Ma C, Leng L, Young LH, Jorgensen WL, Li J, Bucala R. Limiting cardiac ischemic injury by pharmacological augmentation of macrophage migration inhibitory factor-AMP-activated protein kinase signal transduction. *Circulation.* 2013 Jul 16;128(3):225-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000862.
27. Koga K, Kenessey A, Ojamaa K. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):H282-93. doi: 10.1152/ajpheart.00595.2012.
28. Kambara T, Shibata R, Ohashi K, Matsuo K, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Aprahamian T, Walsh K, Murohara T, Ouchi N. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Protects against Acute Myocardial Injury through an Adiponectin Receptor I-AMPK-Dependent Mechanism. *Mol Cell Biol.* 2015;35(12):2173-85. doi: 10.1128/MCB.01518-14.

29. Pohl J, Hendgen-Cotta UB, Rammos C, Luedike P, Mull E, Stoppe C, Jülicher K, Lue H, Merx MW, Kelm M, Bernhagen J, Rassaf T. Targeted intracellular accumulation of macrophage migration inhibitory factor in the reperfused heart mediates cardioprotection. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(1):200-12. doi: 10.1160/TH15-05-0436.
30. Tao LY, Huang MY, Saroj-Thapa, Wang JN, Wu SZ, He F, Huang KY, Xue YJ, Lingwei-Jin, Liao LM, Tang JF, Ji KT. Effects of macrophage migration inhibitory factor on cardiac reperfusion injury in mice with depression induced by constant-darkness. *J Affect Disord.* 2018 Mar 15;229:403-409. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.039.
31. Li QL, Tang J, Zhao L, Ruze A, Shan XF, Gao XM. The role of CD74 in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jan 12;9:1049143. doi: 10.3389/fcvm.2022.1049143.
32. Takahashi M, Nishihira J, Katsuki T, Kobayashi E, Ikeda U, Shimada K. Elevation of plasma levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Jan 15;89(2):248-9. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02251-2.
33. Cheng Q, McKeown SJ, Santos L, Santiago FS, Khachigian LM, Morand EF, Hickey MJ. Macrophage migration inhibitory factor increases leukocyte-endothelial interactions in human endothelial cells via promotion of expression of adhesion molecules. *J Immunol.* 2010 Jul 15;185(2):1238-47. doi: 10.4049/jimmunol.0904104.
34. White DA, Su Y, Kanellakis P, Kiriazis H, Morand EF, Bucala R, Dart AM, Gao XM, Du XJ. Differential roles of cardiac and leukocyte derived macrophage migration inhibitory factor in inflammatory responses and cardiac remodelling post myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Apr;69:32-42. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.015.
35. Fan F, Fang L, Moore XL, Xie X, Du XJ, White DA, O'Brien J, Thomson H, Wang J, Schneider HG, Ellims A, Barber TW, Dart AM. Plasma Macrophage

- Migration Inhibitor Factor Is Elevated in Response to Myocardial Ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 30;5(7):e003128. doi: 10.1161/JAHA.115.003128.
36. Dayawansa NH, Gao XM, White DA, Dart AM, Du XJ. Role of MIF in myocardial ischaemia and infarction: insight from recent clinical and experimental findings. *Clin Sci (Lond).* 2014 Aug;127(3):149-61. doi: 10.1042/CS20130828.
37. Deng F, Zhao Q, Deng Y, Wu Y, Zhou D, Liu W, Yuan Z, Zhou J. Prognostic significance and dynamic change of plasma macrophage migration inhibitory factor in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(43):e12991. doi: 10.1097/MD.00000000000012991.
38. Zhao Q, Men L, Li XM, Liu F, Shan CF, Zhou XR, et al. Circulating MIF Levels Predict Clinical Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol.* 2019 Oct;35(10):1366-1376. doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.028.
39. Yu XL, Zhao Q, Liu F, Yuan YJ, Fang BB, Zhang XH, Li WL, Li XM, Du GL, Gao XM, Yang YN. Long-term prognostic value of macrophage migration inhibitory factor in ST-segment elevation myocardial infarction patients with metabolic syndrome after percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 11;9:947395. doi: 10.3389/fcvm.2022.947395.
40. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12872-023-03231-w.
41. Кошеля І. Епідеміологія інфаркту міокарда в Україні. *Україна. Здоров'я нації.* 2020;2(3):63-68. doi: 10.24144/2077-6594.3.2.2020.213696.
42. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation; 2023. 52 p.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association

- (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
44. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):719-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411.
45. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1852-66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
46. Januzzi JL, Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 26;70(13):1569-1572. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.784.
47. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.
48. Djokovic A, Krljanac G, Matic P, Zivic R, Djulejic V, Marjanovic Haljilji M, Popovic D, Filipovic B, Apostolovic S. Pathophysiology of spontaneous coronary artery dissection: hematoma, not thrombus. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Oct 20;10:1260478. doi: 10.3389/fcvm.2023.1260478.
49. Boivin-Proulx LA, Haddad K, Lombardi M, Chong AY, Escaned J, Mukherjee S, Forcillo J, Potter BJ, Coutinho T, Pacheco C. Pathophysiology of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Contemporary Systematic Review. *CJC Open*. 2023 Nov 18;6(2Part B):380-390. doi: 10.1016/j.cjco.2023.11.014.
50. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B; TOTAL-AMI study group. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):398-406. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.035.
51. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):101-107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.

52. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, 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 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
53. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
54. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977 Nov;56(5):786-94. doi: 10.1161/01.cir.56.5.786.
55. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974 Sep;35 Suppl 3:156-72.
56. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation*. 1988 Jul;78(1):186-201. doi: 10.1161/01.cir.78.1.186.
57. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation*. 1990 Mar;81(3 Suppl):IV57-68.
58. Rossello X, Lobo-Gonzalez M, Ibanez B. Editor's Choice- Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Aug;8(5):443-456. doi: 10.1177/2048872619845283.
59. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR imaging of myocardial infarction. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5):1383-412. doi: 10.1148/rg.335125722.
60. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B; Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel

- biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017 Apr;6(3):218-222. doi: 10.1177/2048872616653229.
61. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, et al.; APACE Investigators. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2018 Sep;64(9):1347-1360. doi: 10.1373/clinchem.2018.286906.
62. Neumann JT, Sørensen NA, Rübsamen N, Ojeda F, Schock A, Seddighizadeh P, Zeller T, Westermann D, Blankenberg S. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019 May 15;283:35-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.001.
63. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Meier M, et al.; APACE investigators. Clinical Use of a New High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Suspected Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019 Nov;65(11):1426-1436. doi: 10.1373/clinchem.2019.304725.
64. Cullen L, Greenslade JH, Stephensen L, Ranasinghe I, Gaikwad N, Khorramshahi Bayat M, Mahmoodi E, Than M, Apple F, Parsonage W; 2022 SAMIE study group. External validation of a rapid algorithm using high-sensitivity troponin assay results for evaluating patients with suspected acute myocardial infarction. *Emerg Med J*. 2024 Apr 22;41(5):313-319. doi: 10.1136/emered-2023-213539.
65. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, López-Sendón J, Montalescot G, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, Allegrone J, Granger CB, Gurfinkel EP; GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):654-60. doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.014.
66. Writing Committee Members; Anderson HVS, Masri SC, Abdallah MS, Chang AM, Cohen MG, Elgendy IY, et al. 2022 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Chest Pain and Acute Myocardial Infarction: A Report of the

- American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct 25;80(17):1660-1700. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.012.
67. Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Koechlin L, Münch T, Miro O, Gimenez MR, Mueller C; APACE Investigators. Prospective Validation of the ESC 0/1h-Algorithm Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Cardiol*. 2021 Nov 1;158:152-153. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.007.
68. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Sep;7(6):553-560. doi: 10.1177/2048872617748553.
69. Li L, Cao J, Li S, Cui T, Ni J, Zhang H, Zhu Y, Mao J, Gao X, Midgley AC, Zhu M, Fan G. M2 Macrophage-Derived sEV Regulate Pro-Inflammatory CCR2⁺ Macrophage Subpopulations to Favor Post-AMI Cardiac Repair. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 May;10(14):e2202964. doi: 10.1002/advs.202202964.
70. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1674-83. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069.
71. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27;102(43):e35687. doi: 10.1097/MD.00000000000035687.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. Linee guida ESC/EACTS 2018 sulla rivascolarizzazione miocardica. Task Force sulla Rivascolarizzazione Miocardica della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS) [2018

- ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019 Jul-Aug;20(7-8 Suppl 1):1S-61S. Italian. doi: 10.1714/3203.31801.
73. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
74. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al.; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):733-42. doi: 10.1056/NEJMoa025142.
75. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, St'ásek J, Formánek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(1):94-104. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00468-2.
76. Hong MK. Recent Advances in the Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:683683. doi: 10.6064/2012/683683.
77. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01.
78. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):901-9. doi: 10.1056/NEJMoa1208200.
79. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE Jr, Messenger JC, Bradley EH, Rumsfeld JS, Krumholz HM. Relation between door-to-balloon

- times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1114-22. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61932-2.
- 80.Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, Fleischmann C, Werner GS, Olbrich HG, Ott R, Mudra H, Seidl K, Schulze PC, Weiss C, Haimerl J, Friede T, Meyer T. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018 Apr 1;39(13):1065-1074. doi: 10.1093/eurheartj/ehy004.
- 81.Yan F, Zhang Y, Pan Y, Li S, Yang M, Wang Y, Yanru C, Su W, Ma Y, Han L. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2023 Mar 16;28:17. doi: 10.4103/jrms.jrms_781_21.
- 82.Shah K, Gore S, Solapure V, Shah P, Shah JK. Door-to-Balloon Time in ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Undergoing Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI): An Observational Study From a Tertiary Care Centre. *Cureus*. 2024 Jun 12;16(6):e62222. doi: 10.7759/cureus.62222.
- 83.Chatterjee S, Giri J. Intravenous fibrinolytics in STEMI: a 25-year perspective. *Lancet*. 2017;390(10096):718-720. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32214-6.
- 84.Chandrashekhara Y, Alexander T, Mulasari A, Kumbhani DJ, Alam S, Alexanderson E, et al. Resource and Infrastructure-Appropriate Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation*. 2020 Jun 16;141(24):2004-2025. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041297.
- 85.Engel Gonzalez P, Omar W, Patel KV, de Lemos JA, Bavry AA, Koshy TP, Mulasari AS, Alexander T, Banerjee S, Kumbhani DJ. Fibrinolytic Strategy for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Contemporary Review in

- Context of the COVID-19 Pandemic. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020 Sep;13(9):e009622. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009622.
86. Oliveira JC, Ferreira GJDS, Oliveira JC, Lima TCRM, Barreto IDC, Oliveira LCS, Arcelino LAM, Sousa AC, Barreto-Filho JAS. Influence of Geographical Location on Access to Reperfusion Therapies and Mortality of Patients with STEMI in Sergipe: VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Jul;117(1):120-129. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200015.
87. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al.; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2705-18. doi: 10.1056/NEJMoa0808276.
88. Abdel-Qadir H, Yan AT, Tan M, Borgia F, Piscione F, Di Mario C, Halvorsen S, Cantor WJ, Westerhout CM, Scheller B, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sánchez PL, Lee DS, Goodman SG. Consistency of benefit from an early invasive strategy after fibrinolysis: a patient-level meta-analysis. *Heart.* 2015 Oct;101(19):1554-61. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307815.
89. Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. *Transl Res.* 2016 Jan;167(1):152-66. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.002.
90. Zhang Q, Wang L, Wang S, Cheng H, Xu L, Pei G, Wang Y, Fu C, Jiang Y, He C, Wei Q. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 10;7(1):78. doi: 10.1038/s41392-022-00925-z.
91. Kanuri B, Sreejit G, Biswas P, Murphy AJ, Nagareddy PR. Macrophage heterogeneity in myocardial infarction: Evolution and implications for diverse therapeutic approaches. *iScience.* 2024 Jun 14;27(7):110274. doi: 10.1016/j.isci.2024.110274.
92. Galiuto L, DeMaria AN, Iliceto S. Microvascular damage during myocardial ischemia-reperfusion: pathophysiology, clinical implications and potential

- therapeutic approach evaluated by myocardial contrast echocardiography. *Ital Heart J.* 2000 Feb;1(2):108-16.
93. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974 Dec;54(6):1496-508. doi: 10.1172/JCI107898. PMID: 4140198; PMCID: PMC301706.
94. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА. Феномен невідновленого кровотоку після первинних черезшкірних коронарних втручань. *Ліки України.* 2017;(3): 32-42.
95. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA, Morrow DA, Antman EM, Braunwald E. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 1;93(11):1362-7, A5-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.031.
96. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J.* 2008 Feb;29(3):299-314. doi: 10.1093/eurheartj/ehm621.
97. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, Funaro S, Madonna M, Fedele F, Agati L; AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 5;51(5):552-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.
98. Nijveldt R, van der Vleuten PA, Hirsch A, Beek AM, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ, van Rossum AC, Zijlstra F. Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Oct;2(10):1187-94. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.06.008.
99. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Sep 29;14(1):68. doi: 10.1186/1532-429X-14-68.

100. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Ben-Yehuda O, Jenkins P, Thiele H, Stone GW. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017 Dec 14;38(47):3502-3510. doi: 10.1093/eurheartj/ehx414.
101. Kim BG, Cho SW, Ha JH, Ahn HS, Lee HY, Kim GS, Byun YS, Rhee KJ, Nah JC, Kim BO. Relationship between the ST-Segment Resolution and Microvascular Dysfunction in Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Res Pract*. 2019 Aug 1;2019:8695065. doi: 10.1155/2019/8695065.
102. Sirén M, Leivo J, Anttonen E, Jolly SS, Dzavik V, Koivumäki J, Tahvanainen M, Koivula K, Wang J, Cairns JA, Niemelä K, Eskola M, Nikus KC, Hernesniemi J. The prognostic significance of single-lead ST-segment resolution in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary PCI - A substudy of the randomized TOTAL trial. *Am Heart J*. 2024 Mar;269:149-157. doi: 10.1016/j.ahj.2023.12.009.
103. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Nov 23;110(21):e506-10. doi: 10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6.
104. Bendary A, Tawfeek W, Mahros M, Salem M. Impact of ST-segment resolution on clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and preserved left ventricular function. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018 Sep;23(5):e12562. doi: 10.1111/anec.12562.
105. Shunnar K, Rahhal A, Habib MB, Altermanini M, Ali Hailan YM, AlKhateeb M, et al. TCTAP A-013 Clinical Outcomes of ST Segment Resolution Following Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(16_Supplement):S7-S7.
106. Wu C, Gao X, Li L, Jing Q, Li W, Xu H, Zhang W, Li S, Zhao Y, Wang Y, Li W, Wu Y, Hu F, Jin C, Qiao S, Yang J, Yang Y; CAMI (China Acute Myocardial

- Infarction) Registry Study Group. Role of ST-Segment Resolution Alone and in Combination With TIMI Flow After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2023 Jul 18;12(14):e029670. doi: 10.1161/JAHA.123.029670.
107. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):344-53. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014867.
108. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol.* 2006 Sep;101(5):383-90. doi: 10.1007/s00395-006-0617-0.
109. Lautamäki R, Schuleri KH, Sasano T, Javadi MS, Youssef A, Merrill J, Nekolla SG, Abraham MR, Lardo AC, Bengel FM. Integration of infarct size, tissue perfusion, and metabolism by hybrid cardiac positron emission tomography/computed tomography: evaluation in a porcine model of myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009 Jul;2(4):299-305. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.846253.
110. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985 Apr 4;312(14):932-6. doi: 10.1056/NEJM198504043121437.
111. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1998 Jan;19(1):118-23. doi: 10.1053/euhj.1997.0746.
112. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation.* 2003 Apr 29;107(16):2115-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000065221.06430.ED.
113. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P,

- Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):537-46. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61235-0.
114. Shakiba M, Salari A, Mirbolouk F, Sotudeh N, Nikfarjam S. Clinical, Laboratory, and Procedural Predictors of No-Reflow in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Tehran Heart Cent*. 2020 Apr;15(2):50-56. doi: 10.18502/jthc.v15i2.4183.
115. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP, Oldroyd KG. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013 Jun 18;127(24):2436-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298.
116. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 4;64(18):1894-904. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.987.
117. Jin X, Yoon MH, Seo KW, Tahk SJ, Lim HS, Yang HM, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Shin JH, Park JS. Usefulness of Hyperemic Microvascular Resistance Index as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2015 May;45(3):194-201. doi: 10.4070/kcj.2015.45.3.194.
118. Park SD, Baek YS, Lee MJ, Kwon SW, Shin SH, Woo SI, Kim DH, Kwan J, Park KS. Comprehensive assessment of microcirculation after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: insight from thermodilution-derived index of microcirculatory resistance and coronary

- flow reserve. *Coron Artery Dis.* 2016 Jan;27(1):34-9. doi: 10.1097/MCA.0000000000000310.
119. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Carberry J, Yue May VT, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Ford I, Radjenovic A, Oldroyd KG, Berry C. Comparative Prognostic Utility of Indexes of Microvascular Function Alone or in Combination in Patients With an Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2016 Dec 6;134(23):1833-1847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022603.
120. Bulluck H, Foin N, Cabrera-Fuentes HA, Yeo KK, Wong AS, Fam JM, Wong PE, Tan JW, Low AF, Hausenloy DJ. Index of Microvascular Resistance and Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Oct 24;9(20):2172-2174. doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.018. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 13;10(3):313. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.012.
121. Fineschi M, Verna E, Mezzapelle G, Bartolini D, Turiano G, Manari A, Lucarelli K, Uguccioni L, Repetto A, Tarantini G. Assessing MICRO-vascular resistances via IMR to predict outcome in STEMI patients with multivessel disease undergoing primary PCI (AMICRO): Rationale and design of a prospective multicenter clinical trial. *Am Heart J.* 2017 May;187:37-44. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.019.
122. De Maria GL, Alkhalil M, Wolfrum M, Fahrni G, Borlotti A, Gaughran L, Dawkins S, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Porto I, Crea F, Dall'Armellina E, Channon KM, Kharbanda RK, Banning AP. Index of Microcirculatory Resistance as a Tool to Characterize Microvascular Obstruction and to Predict Infarct Size Regression in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 May;12(5):837-848. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.018.
123. Scarsini R, Shanmuganathan M, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Burrage MK, Terentes-Printzios D, Langrish J, Lucking A, Fahrni G, Cuculi F, Ribichini F, Choudhury RP, Kharbanda R, Ferreira VM, Channon KM, Banning

- AP; OxAMI Study Investigators. Coronary Microvascular Dysfunction Assessed by Pressure Wire and CMR After STEMI Predicts Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Oct;14(10):1948-1959. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.02.023.
124. Milasinovic D, Nedeljkovic O, Maksimovic R, Sobic-Saranovic D, Dukic D, Zobenica V, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Stankovic S, Asanin M, Vukcevic V. Coronary Microcirculation: The Next Frontier in the Management of STEMI. *J Clin Med*. 2023 Feb 17;12(4):1602. doi: 10.3390/jcm12041602.
125. Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Ferreira VM, Ribichini F, Channon KM, Kharbanda RK, Banning AP. Incremental Value of Coronary Microcirculation Resistive Reserve Ratio in Predicting the Extent of Myocardial Infarction in Patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Dec;20(12):1148-1155. doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.022.
126. Eerdekens R, El Farissi M, De Maria GL, van Royen N, van 't Veer M, van Leeuwen MAH, et al. Prognostic Value of Microvascular Resistance Reserve After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 3:S0735-1097(24)06759-7. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.052.
127. Demandt JPA, El Farissi M, de Vos A, Eerdekens R, Teeuwen K, Brueren G, Zimmermann FM, Tonino PAL, Pijls NHJ, Vlaar PJ. Continuous thermodilution and microvascular resistance reserve during the index procedure in acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease: A pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024 Aug;104(2):241-246. doi: 10.1002/ccd.31122.
128. Scarsini R, Shanmuganathan M, Kotronias RA, Terentes-Printzios D, Borlotti A, Langrish JP, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMR_{angio}) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Int*

- J Cardiovasc Imaging. 2021 Jun;37(6):1801-1813. doi: 10.1007/s10554-021-02254-8.
129. Scarsini R, Kotronias RA, Della Mora F, Portolan L, Andreaggi S, Benenati S, Marin F, Sgreva S, Comuzzi A, Butturini C, Pesarini G, Tavella D, Channon KM, Garcia Garcia HM, Ribichini F, Banning AP, De Maria GL. Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance to Define the Risk of Early Discharge in STEMI. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024 Mar;17(3):e013556. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013556.
130. Wang L, Travieso A, van der Hoeven N, Lombardi M, van Leeuwen MAH, Janssens G, Shabbir A, Mejía-Rentería H, Milasinovic D, Gonzalo N, Nijveldt R, van Royen N, Escaned J. Angiography-versus wire-based microvascular resistance index to detect coronary microvascular obstruction associated with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2024 Sep 15;411:132256. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132256.
131. Choi KH, Dai N, Li Y, Kim J, Shin D, Lee SH, et al. Functional Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Aug 9;14(15):1670-1684. doi: 10.1016/j.jcin.2021.05.027. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2022 Oct 10;15(19):2001. doi: 10.1016/j.jcin.2022.08.032.
132. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, et al. Predictors of no-reflow after percutaneous coronary intervention for culprit lesion with plaque rupture in infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2009 Aug;54(1):36-44. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.03.003.
133. Uitterdijk A, Sneep S, van Duin RW, Krabbendam-Peters I, Gorsse-Bakker C, Duncker DJ, van der Giessen WJ, van Beusekom HM. Serial measurement of hFABP and high-sensitivity troponin I post-PCI in STEMI: how fast and accurate can myocardial infarct size and no-reflow be predicted? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Oct 1;305(7):H1104-10. doi: 10.1152/ajpheart.00447.2013.
134. Bouleti C, Mathivet T, Serfaty JM, Vignolles N, Berland E, Monnot C, Cluzel P, Steg PG, Montalescot G, Germain S. Angiotensin-like 4 serum levels on

- admission for acute myocardial infarction are associated with no-reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:511-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.263.
135. Quisi A, Alici G. The relationship between serum rheumatoid factor level and no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal.* 2018 Nov;32(9):e22598. doi: 10.1002/jcla.22598.
136. Kożuch M, Południewski M, Dąbrowski EJ, Tarasiuk E, Dobrzycki S. Growth Differentiation Factor 15 as a Predictor of the No-Reflow Phenomenon in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2022 Dec 29;12(1):245. doi: 10.3390/jcm12010245.
137. Koprulu D, Toprak K, Genc Tapar G, Ocak M. FGF-21: a novel biomarker predicting no-reflow in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Apr;28(8):3024-3029. doi: 10.26355/eurrev_202404_36016.
138. Rostami A, Tajlil A, Separham A, Sohrabi B, Pourafkari L, Roshanravan N, Aslanabadi N, Ziaee M, Mashayekhi S, Ghaffari S. Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Systemic Inflammatory Immunologic Index and the Angiographic SYNTAX Score and the TIMI Flow Grade in Acute STEMI: A Cohort Study. *J Tehran Heart Cent.* 2021 Oct;16(4):147-155. doi: 10.18502/jthc.v16i4.8600.
139. Kalyoncuoglu M, Biter Hİ, Ozturk S, Belen E, Can MM. Predictive accuracy of lymphocyte-to-monocyte ratio and monocyte-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio in determining the slow flow/no-reflow phenomenon in patients with non-ST-elevated myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2020 Sep;31(6):518-526. doi: 10.1097/MCA.0000000000000848.
140. Nurkoç SG, Karayığit O. The Association Between No-Reflow and Serum Uric Acid/Albumin Ratio in Patients With Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation. *Angiology.* 2024 Jan;75(1):72-78. doi: 10.1177/00033197221139685.
141. Sivri S, Sökmen E, Çelik M, Güçlü K. Nesfatin-1 Levels Predict Angiographic No-Reflow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Acta*

Cardiol Sin. 2020 Jul;36(4):318-325. doi: 10.6515/ACS.202007_36(4).20200207A.

142. Şaylık F, Çınar T, Tanboğa İH. The Predictive Value of the Inflammatory Prognostic Index for Detecting No-Reflow in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2024 Apr 29;121(4):e20230644. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20230644
143. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, Eigler N, Shah PK, Cercek B. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000 Oct 3;102(14):1611-6. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1611.
144. Buber J, Laish-Farkash A, Koren-Morag N, Fefer P, Segev A, Hod H, Matetzky S. Cardiac troponin elevation pattern in patients undergoing a primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: characterization and relationship with cardiovascular events during hospitalization. *Coron Artery Dis.* 2015 Sep;26(6):503-9. doi: 10.1097/MCA.0000000000000276.
145. van Beek D, van Zaane B, Looije M, Peelen L, van Klei W. Typical rise and fall of troponin in (peri-procedural) myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol.* 2016 Mar 26;8(3):293-301. doi: 10.4330/wjc.v8.i3.293.
146. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JM Jr. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Transl Sci.* 2017 Apr;2(2):105-114. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.01.006.
147. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2005 Mar 1;111(8):1027-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000156328.28485.AD.
148. Sherwood MW, Morrow DA, Scirica BM, Jiang S, Bode C, Rifai N, Gerszten RE, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Sabatine MS. Early dynamic risk

- stratification with baseline troponin levels and 90-minute ST-segment resolution to predict 30-day cardiovascular mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from CLOpidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28. *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):964-971.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.005.
149. Ndrepepa G, Kastrati A. High-sensitivity cardiac troponin T in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2019 Apr;73(4):333-334. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.002.
150. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, Dixon SR, Bhatt DL, Madder RD, Rumsfeld JS, Gurm HS. Relationship Between Troponin on Presentation and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct;8(19):e013551. doi: 10.1161/JAHA.119.013551.
151. Coelho-Lima J, Georgiopoulos G, Ahmed J, Adil SER, Gaskin D, Bakogiannis C, Sopova K, Ahmed F, Ahmed H, Spray L, Richardson G, Bagnall AJ, Stellos K, Stamatelopoulos K, Spyridopoulos I. Prognostic value of admission high-sensitivity troponin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2021 Dec;107(23):1881-1888. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319225.
152. Robbers LF, Eerenberg ES, Teunissen PF, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, Knaapen P, Nijveldt R, Heymans MW, Levi MM, van Rossum AC, Niessen HW, Marcu CB, Beek AM, van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2346-53. doi: 10.1093/eurheartj/eh100.
153. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Rauhalampi S, Clerfond G, Carberry J, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay MM, Mahrous A, Welsh P, Sattar N, Ford I, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Temporal Evolution of Myocardial Hemorrhage and Edema in Patients After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiological Insights

- and Clinical Implications. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2):e002834. doi: 10.1161/JAHA.115.002834.
154. De Maria GL, Patel N, Kassimis G, Banning AP. Spontaneous and procedural plaque embolisation in native coronary arteries: pathophysiology, diagnosis, and prevention. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:364247. doi: 10.1155/2013/364247.
155. Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med.* 2023 Aug 27;12(17):5592. doi: 10.3390/jcm12175592.
156. El Farissi M, Zimmermann FM, De Maria GL, van Royen N, van Leeuwen MAH, Carrick D, Carberry J, Wijnbergen IF, Konijnenberg LSF, Hoole SP, Marin F, Fineschi M, Pijls NHJ, Oldroyd KG, Banning AP, Berry C, Fearon WF. The Index of Microcirculatory Resistance After Primary PCI: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023 Oct 9;16(19):2383-2392. doi: 10.1016/j.jcin.2023.08.030.
157. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation.* 2001 Nov 27;104(22):2704-9. doi: 10.1161/hc4701.099580.
158. Pantsios C, Kapelios C, Vakrou S, Diakos N, Pozios I, Kontogiannis C, Nanas J, Malliaras K. Effect of Elevated Reperfusion Pressure on "No Reflow" Area and Infarct Size in a Porcine Model of Ischemia-Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 Jul;21(4):405-11. doi: 10.1177/1074248415617850.
159. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2010 Dec;33(12):E7-12. doi: 10.1002/clc.20634.
160. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary

- percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2015 Apr;38(4):208-15. doi: 10.1002/clc.22376.
161. Kumar R, Ammar A, Saghir T, Sial JA, Khan KA, Shah JA, Shaikh AH, Rizvi SNH, Qamar N, Karim M. Development and Validation of a Novel Risk Stratification Model for Slow-Flow/No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention (the RK-SF/NR Score). *Am J Cardiol.* 2022 May 15;171:32-39. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.01.044.
162. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e003443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
163. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, Monizzi G, Candreva A, Munhoz D, Vassilev D, Penicka M, Barbato E, De Bruyne B, Collet C. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022 Apr 5;11(7):e023207. doi: 10.1161/JAHA.121.023207. E
164. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(9):916-47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000351. E
165. Aggarwal P, Rekwal L, Sinha SK, Nath RK, Khanra D, Singh AP. Predictors of no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for ST-

- segment elevation myocardial infarction. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021 Jun;70(3):136-142. doi: 10.1016/j.ancard.2021.04.004.
166. Liang T, Liu M, Wu C, Zhang Q, Lu L, Wang Z. Risk Factors for No-Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev Invest Clin*. 2017 May-Jun;69(3):139-145. doi: 10.24875/ric.17002190.
167. Dawson LP, Rashid M, Dinh DT, Brennan A, Bloom JE, Biswas S, et al.; MIG and BCIS Investigators. No-Reflow Prediction in Acute Coronary Syndrome During Percutaneous Coronary Intervention: The NORPACS Risk Score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024 Apr;17(4):e013738. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013738.
168. Ruíz-Avalos JA, Bazán-Rodríguez L, Espinoza-Escobar G, Martínez-Villa FA, Ornelas-Aguirre JM. Predictors in no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(4):461-468. English. doi: 10.24875/ACM.21000346.
169. Celik T, Balta S, Demir M, Yıldırım AO, Kaya MG, Ozturk C, Demirkol S, Unlu M, Kılıc S, Aydın İ, Iyisooy A. Predictive value of admission red cell distribution width-platelet ratio for no-reflow phenomenon in acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2016;23(1):84-92. doi: 10.5603/CJ.a2015.0070.
170. Galasso G, Schiekofer S, D'Anna C, Gioia GD, Piccolo R, Niglio T, Rosa RD, Strisciuglio T, Cirillo P, Piscione F, Trimarco B. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives. *Angiology*. 2014 Mar;65(3):180-9. doi: 10.1177/0003319712474336.
171. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):223-8. doi: 10.1161/01.cir.93.2.223.

172. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CD, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):42-6. doi: 10.1067/mhj.2003.36.
173. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, Rechavia E, Fuchs S, Battler A, Kornowski R. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):442-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.054.
174. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):178-84. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
175. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, Pache J, Alger P, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2383-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
176. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, Rebuzzi AG, Crea F. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. 2003 Jul;89(7):731-7. doi: 10.1136/heart.89.7.731.
177. Fujii T, Masuda N, Nakano M, Nakazawa G, Shinozaki N, Matsukage T, Ogata N, Yoshimachi F, Ikari Y. Impact of transient or persistent slow flow and adjunctive distal protection on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Interv Ther*. 2015 Apr;30(2):121-30. doi: 10.1007/s12928-014-0295-z.
178. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Transient and Persistent No Reflow Phenomena following

- Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2016 Jul;46(4):490-8. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.490.
179. David JR. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966 Jul;56(1):72-7. doi: 10.1073/pnas.56.1.72.
180. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science*. 1966 Jul 1;153(3731):80-2. doi: 10.1126/science.153.3731.80.
181. Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, Steffens G. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. *J Cell Mol Med*. 2011 Mar;15(3):668-78. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01041.x.
182. Zhang L, Woltering I, Holzner M, Brandhofer M, Schaefer CC, Bushati G, et al. CD74 is a functional MIF receptor on activated CD4⁺ T cells. *Cell Mol Life Sci*. 2024 Jul 11;81(1):296. doi: 10.1007/s00018-024-05338-5.
183. Weiser WY, Temple PA, Witek-Giannotti JS, Remold HG, Clark SC, David JR. Molecular cloning of a cDNA encoding a human macrophage migration inhibitory factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Oct;86(19):7522-6. doi: 10.1073/pnas.86.19.7522.
184. Calandra T, Bucala R. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF): A Glucocorticoid Counter-Regulator within the Immune System. *Crit Rev Immunol*. 2017;37(2-6):359-370. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.90.
185. Grieb G, Kim BS, Simons D, Bernhagen J, Pallua N. MIF and CD74 - suitability as clinical biomarkers. *Mini Rev Med Chem*. 2014;14(14):1125-31. doi: 10.2174/1389557515666150203143317.
186. Wirtz TH, Tillmann S, Strüßmann T, Kraemer S, Heemskerk JW, Grottko O, Gawaz M, von Hundelshausen P, Bernhagen J. Platelet-derived MIF: a novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*. 2015 Mar;239(1):1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.039.

187. Pantouris G, Ho J, Shah D, Syed MA, Leng L, Bhandari V, Bucala R, Batista VS, Loria JP, Lolis EJ. Nanosecond Dynamics Regulate the MIF-Induced Activity of CD74. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2018 Jun 11;57(24):7116-7119. doi: 10.1002/anie.201803191.
188. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zerneck A, Koenen RR, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med*. 2007 May;13(5):587-96. doi: 10.1038/nm1567.
189. Klasen C, Ohl K, Sternkopf M, Shachar I, Schmitz C, Heussen N, Hobeika E, Levit-Zerdoun E, Tenbrock K, Reth M, Bernhagen J, El Bounkari O. MIF promotes B cell chemotaxis through the receptors CXCR4 and CD74 and ZAP-70 signaling. *J Immunol*. 2014 Jun 1;192(11):5273-84. doi: 10.4049/jimmunol.1302209.
190. Alampour-Rajabi S, El Bounkari O, Rot A, Müller-Newen G, Bachelerie F, Gawaz M, Weber C, Schober A, Bernhagen J. MIF interacts with CXCR7 to promote receptor internalization, ERK1/2 and ZAP-70 signaling, and lymphocyte chemotaxis. *FASEB J*. 2015 Nov;29(11):4497-511. doi: 10.1096/fj.15-273904.
191. Meza-Romero R, Benedek G, Leng L, Bucala R, Vandembark AA. Predicted structure of MIF/CD74 and RTL1000/CD74 complexes. *Metab Brain Dis*. 2016 Apr;31(2):249-55. doi: 10.1007/s11011-016-9798-x.
192. Kapurniotu A, Gokce O, Bernhagen J. The Multitasking Potential of Alarmins and Atypical Chemokines. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Jan 23;6:3. doi: 10.3389/fmed.2019.00003.
193. Leng L, Metz CN, Fang Y, Xu J, Donnelly S, Baugh J, Delohery T, Chen Y, Mitchell RA, Bucala R. MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J Exp Med*. 2003 Jun 2;197(11):1467-76. doi: 10.1084/jem.20030286.
194. Tillmann S, Bernhagen J, Noels H. Arrest Functions of the MIF Ligand/Receptor Axes in Atherogenesis. *Front Immunol*. 2013 May 16;4:115. doi: 10.3389/fimmu.2013.00115.

195. Pawig L, Klasen C, Weber C, Bernhagen J, Noels H. Diversity and Inter-Connections in the CXCR4 Chemokine Receptor/Ligand Family: Molecular Perspectives. *Front Immunol.* 2015 Aug 21;6:429. doi: 10.3389/fimmu.2015.00429.
196. Cui J, Zhang F, Wang Y, Liu J, Ming X, Hou J, Lv B, Fang S, Yu B. Macrophage migration inhibitory factor promotes cardiac stem cell proliferation and endothelial differentiation through the activation of the PI3K/Akt/mTOR and AMPK pathways. *Int J Mol Med.* 2016 May;37(5):1299-309. doi: 10.3892/ijmm.2016.2542.
197. Sobierajski J, Hendgen-Cotta UB, Luedike P, Stock P, Rammos C, Meyer C, Kraemer S, Stoppe C, Bernhagen J, Kelm M, Rassaf T. Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels. *Free Radic Biol Med.* 2013 Oct;63:236-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.018.
198. Pan JH, Lindholt JS, Sukhova GK, Baugh JA, Henneberg EW, Bucala R, Donnelly SC, Libby P, Metz C, Shi GP. Macrophage migration inhibitory factor is associated with aneurysmal expansion. *J Vasc Surg.* 2003 Mar;37(3):628-35. doi: 10.1067/mva.2003.74.
199. Zernecke A, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Mar 25;117(12):1594-602. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729125.
200. Tilstam PV, Qi D, Leng L, Young L, Bucala R. MIF family cytokines in cardiovascular diseases and prospects for precision-based therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* 2017 Jul;21(7):671-683. doi: 10.1080/14728222.2017.1336227.
201. Zhou B, Ren C, Zu L, Zheng L, Guo L, Gao W. Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension-hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(43):e5207. doi: 10.1097/MD.0000000000005207.

202. Gong Z, Xing S, Zheng F, Xing Q. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor in aorta of patients with coronary atherosclerosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015 Aug;56(4):631-7.
203. Stoppe C, Werker T, Rossaint R, Dollo F, Lue H, Wonisch W, Menon A, Goetzenich A, Bruells CS, Coburn M, Kopp R, Bucala R, Bernhagen J, Rex S. What is the significance of perioperative release of macrophage migration inhibitory factor in cardiac surgery? *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 20;19(3):231-9. doi: 10.1089/ars.2012.5015.
204. Stoppe C, Rex S, Goetzenich A, Kraemer S, Emontzpohl C, Soppert J, et al. Interaction of MIF Family Proteins in Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Their Influence on Clinical Outcome of Cardiac Surgery Patients. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Oct 10;23(11):865-79. doi: 10.1089/ars.2014.6243.
205. Pohl J, Hendgen-Cotta UB, Stock P, Luedike P, Baba HA, Kamler M, Rassaf T. Myocardial Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Patients with Heart Failure. *J Clin Med*. 2017 Oct 13;6(10):95. doi: 10.3390/jcm6100095.
206. Ji K, Wang X, Li J, Lu Q, Wang G, Xue Y, Zhang S, Qian L, Wu W, Zhu Y, Wang L, Liao L, Tang J. Macrophage migration inhibitory factor polymorphism is associated with susceptibility to inflammatory coronary heart disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:315174. doi: 10.1155/2015/315174.
207. Sinitski D, Kontos C, Krammer C, Asare Y, Kapurniotu A, Bernhagen J. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)-Based Therapeutic Concepts in Atherosclerosis and Inflammation. *Thromb Haemost*. 2019 Apr;119(4):553-566. doi: 10.1055/s-0039-1677803.
208. Krammer C, Yang B, Reichl S, Besson-Girard S, Ji H, Bolini V, Schulte C, Noels H, Schlepckow K, Jocher G, Werner G, Willem M, El Bounkari O, Kapurniotu A, Gokce O, Weber C, Mohanta S, Bernhagen J. Pathways linking aging and atheroprotection in Mif-deficient atherosclerotic mice. *FASEB J*. 2023 Mar;37(3):e22752. doi: 10.1096/fj.202200056R.

209. Weber C, Habenicht AJR, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond. *Eur Heart J*. 2023 Aug 1;44(29):2672-2681. doi: 10.1093/eurheartj/ehad304.
210. Schmeisser A, Marquetant R, Illmer T, Graffy C, Garlichs CD, Böckler D, Menschikowski D, Braun-Dullaeus R, Daniel WG, Strasser RH. The expression of macrophage migration inhibitory factor 1alpha (MIF 1alpha) in human atherosclerotic plaques is induced by different proatherogenic stimuli and associated with plaque instability. *Atherosclerosis*. 2005 Jan;178(1):83-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.038.
211. Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, et al.; ESC Working Group of Atherosclerosis and Vascular Biology. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(42):3251-8. doi: 10.1093/eurheartj/eht301.
212. Müller II, Müller KA, Karathanos A, Schönleber H, Rath D, Vogel S, et al. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):426-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.010.
213. Hao Y, Yi SL, Zhong JQ. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with angiographically complex coronary lesions in patients with coronary artery disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 Oct;19(10):556-60. doi: 10.1089/gtmb.2015.0113.
214. Pan JH, Sukhova GK, Yang JT, Wang B, Xie T, Fu H, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25):3149-53. doi: 10.1161/01.CIR.0000134704.84454.D2.
215. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. 2007 Sep;7(9):678-89. doi: 10.1038/nri2156.
216. Gregory JL, Morand EF, McKeown SJ, Ralph JA, Hall P, Yang YH, McColl SR, Hickey MJ. Macrophage migration inhibitory factor induces macrophage

- recruitment via CC chemokine ligand 2. *J Immunol.* 2006 Dec 1;177(11):8072-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.8072.
217. Liu X, Li X, Zhu W, Zhang Y, Hong Y, Liang X, Fan B, Zhao H, He H, Zhang F. Exosomes from mesenchymal stem cells overexpressing MIF enhance myocardial repair. *J Cell Physiol.* 2020 Nov;235(11):8010-8022. doi: 10.1002/jcp.29456.
218. Rassaf T, Weber C, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2014 May 1;102(2):321-8. doi: 10.1093/cvr/cvu071.
219. Ruze A, Chen BD, Liu F, Chen XC, Gai MT, Li XM, Ma YT, Du XJ, Yang YN, Gao XM. Macrophage migration inhibitory factor plays an essential role in ischemic preconditioning-mediated cardioprotection. *Clin Sci (Lond).* 2019 Mar 5;133(5):665-680. doi: 10.1042/CS20181013.
220. Farr L, Ghosh S, Moonah S. Role of MIF Cytokine/CD74 Receptor Pathway in Protecting Against Injury and Promoting Repair. *Front Immunol.* 2020 Jun 23;11:1273. doi: 10.3389/fimmu.2020.01273.
221. Chan W, White DA, Wang XY, Bai RF, Liu Y, Yu HY, et al. Macrophage migration inhibitory factor for the early prediction of infarct size. *J Am Heart Assoc.* 2013 Oct 4;2(5):e000226. doi: 10.1161/JAHA.113.000226.
222. Deng, X, Wang, X, Zhang, Y. et al. Higher macrophage migration inhibitory factor levels identify reperfusion inefficiency in patients with acute myocardial infarction. *JACC.* 2018;71(11_Supplement) A62. doi: 10.1016/S0735-1097(18)30603-X.
223. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):3B-7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
224. Asensio-Lopez MC, Sassi Y, Soler F, Fernandez Del Palacio MJ, Pascual-Figal D, Lax A. The miRNA199a/SIRT1/P300/Yy1/sST2 signaling axis regulates adverse cardiac remodeling following MI. *Sci Rep.* 2021 Feb 16;11(1):3915. doi: 10.1038/s41598-021-82745-9.

225. Dhillon OS, Narayan HK, Khan SQ, Kelly D, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge risk stratification in unselected STEMI: is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers? *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2182-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.073.
226. Kim M, Lee DI, Lee JH, Kim SM, Lee SY, Hwang KK, Kim DW, Cho MC, Bae JW. Lack of prognostic significance for major adverse cardiac events of soluble suppression of tumorigenicity 2 levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2021;28(2):244-254. doi: 10.5603/CJ.a2020.0028.
227. Sciatti E, Merlo A, Scangiuzzi C, Limonta R, Gori M, D'Elia E, Aimo A, Vergaro G, Emdin M, Senni M. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med.* 2023 Jun 11;12(12):3970. doi: 10.3390/jcm12123970.
228. Ji H, Yuan L, Jiang W, Chen J. Long-term prognostic importance of high levels of sST2 in patient with AMI: a meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2024 Jan 15;16(1):1-11. doi: 10.62347/HAQL3794.
229. Somuncu MU, Akgun T, Cakır MO, Akgul F, Serbest NG, Karakurt H, Can M, Demir AR. The Elevated Soluble ST2 Predicts No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Nov 1;26(11):970-978. doi: 10.5551/jat.48413.
230. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Dec 1;28(12):1289-1297. doi: 10.5551/jat.59832.
231. Kirby A, GebSKI V, Keech AC. Determining the sample size in a clinical trial. *Med J Aust.* 2002 Sep 2;177(5):256-7. doi: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04759.x.
232. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної та вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

та кардіореабілітації «Гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST». Наказ МОЗ України № 19368 від 14 вересня 2021 року.

233. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
234. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
235. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457-64. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9.
236. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1035-8. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01457-6.
237. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
238. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Piña IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 3;8(23):e014240. doi: 10.1161/JAHA.119.014240.
239. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.

240. Classification of Diabetes Mellitus," ed. Geneva World Health Organization; 2019. 36 p.
241. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
242. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2031-7. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031.
243. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42. doi: 10.1001/jama.284.7.835.
244. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
245. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, et al.; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):392-9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.010.
246. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru

- D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
247. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
248. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184.
249. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
250. Storozhenko TY, Vishnevskaya IR, Kopytsya MP, Berezin AE. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Pharmacophore*. 2021;12(4):5667. doi:10.51847/U9xKYWV7iV.
251. Копиця М, Стороженко Т, Вишневська І, Петеньова Л. Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Авторське право на твір No 101495.," Україна, 28.12.2020.

252. Стороженко Т. Макрофаг-інгібуючий фактор та реперфузійне пошкодження у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 45.
253. Вишнеvsька І, Стороженко Т, Біла Н. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів під час гострого інфаркту міокарда. В: Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень». 2020 черв. 12; Київ, Україна; 2020: с.81. doi:10.36074/12.06.2020.v1.
254. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor and myocardial reperfusion injury after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2020Dec.;315:228-229. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.718.
255. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of reperfusion myocardial injury in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020Nov.;41(Suppl.2):ehaa946.3664. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3664.
256. Вишнеvsька І, Стороженко Т. Інгібуючий фактор міграції макрофагів та феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(Дод.2):50-51.
257. Стороженко Т, Копиця М, Вишнеvsька І. Новий біомаркер в прогнозуванні ефективності реперфузійної терапії гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 142.
258. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The biomarker macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other

- adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021;42(Suppl.1):3283. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3283.
259. Стороженко Т, Вишневська І. Роль макрофаг інгібуючого фактора в оцінці феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда. *Український кардіологічний журнал.* 2021;28(Дод.1):41.
260. Vyshnevskaya IR, Storozhenko T, Kopytsya MP, Bila NV, Kis A, Kaaki M. The role of biomarker macrophage migration inhibitory factor in cardiac remodeling prediction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Wiad Lek.* 2023;76(5 pt 1):911-919. doi: 10.36740/WLek202305104.
261. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. *Український терапевтичний журнал.* 2021;(4):19-28. doi:10.30978/UTJ2021-4-19
262. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. New biomarker for early prediction of myocardium reperfusion and cardiac remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail.* 2020 Sept;22(Suppl. S1):327-328. doi:10.1002/ejhf.1963.
263. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. The role of macrophage migration inhibitory factor in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):206. doi:10.1002/ejhf.2569.
264. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor as a marker for post-infarction heart failure 6-month after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.
265. Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of left ventricular remodeling in STEMI patients. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

266. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Biomarkers as a prognostic factor for post-infarction adverse left ventricle remodeling 6-month after STEMI. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.
267. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Association of macrophage migration inhibitory factor and sST2 with left ventricular remodeling among ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis.* 2022 Aug.;355:38. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.196.
268. Kopytsya M, Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Prognostic role of macrophage migration inhibitory factor in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention. *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science".* 2019;6(33):20-25. doi:10.15587/2519-4798.2019.185453.
269. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Petyunina O, Babichev D. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of adverse outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2020 Sept;22(Suppl. S1):42-43. doi:10.1002/ejhf.1963.
270. Петюніна О, Копиця М, Вишневіська І, Стороженко Т, Кобець А. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. *Український терапевтичний журнал.* 2022;(1-2):23-30. doi:10.30978/UTJ2022-1-23.
271. Стороженко Т, Вишневіська І. Прогностична цінність біомаркерів для ремоделювання лівого шлуночка при інфаркті міокарда з підняттям сегмента ST. В: *Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена Дню науки; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 45.*
272. Storozhenko T, Kopytsya M, Vishnevskaya I, Petyunina O. Predictive capacity of inflammatory biomarkers for left ventricular remodeling among ST-segment

- elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2023 Aug.;379(1_Supplement):S75.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.877.
273. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N. Prediction of one-year adverse clinical outcomes by macrophage migration inhibitory factor in stemi patients. *EUREKA: Health Sciences*. 2022;(5):19-29. doi:10.21303/2504-5679.2022.002714.
274. Вишневіська І, Стороженко Т, Копиця М. Інгібуючий фактор міграції макрофагів як предиктор феномену «no-reflow» та інших несприятливих подій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с.24.
275. Стороженко Т, Копиця М, Вишневіська І. Роль інгібуючого фактора міграції макрофагів в прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 138.
276. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of complications in patients with acute st- elevation myocardial infarction in acute and distant period. *Atherosclerosis*. 2021 Aug.;331:205-206. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.630.
277. Vishnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sept;23(Suppl.S2):106. doi:10.1002/ejhf.2296.
278. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Pietienova L. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of poor outcomes and prognosis in patients with st-elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.

279. Vishnevskaya I, Storozhenko T. Assessing the predictive power of biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.
280. Стороженко Т. Клінічне значення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с. 47.
281. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The predictive power of biomarker macrophage migration inhibitory factor in patients with st- segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021 Oct.;42(Suppl.1):3282. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3282.
282. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Prognostic utility of the macrophage migration inhibitory factor in predicting of one-year adverse outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients. 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum. 2021 Dec. 2-5. The Live Virtual Experience. USA. Poster presentation.
283. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Aug;5(4):382-95. doi: 10.1177/2048872615568965.
284. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, Manemann SM, Enriquez-Sarano M. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.* 2017 Sep;130(9):1112.e9-1112.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
285. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers.* 2020 Jun 12;2020:1215802. doi: 10.1155/2020/1215802.

286. Gao XM, Liu Y, White D, Su Y, Drew BG, Bruce CR, Kiriazis H, Xu Q, Jennings N, Bobik A, Febbraio MA, Kingwell BA, Bucala R, Fingerle-Rowson G, Dart AM, Morand EF, Du XJ. Deletion of macrophage migration inhibitory factor protects the heart from severe ischemia-reperfusion injury: a predominant role of anti-inflammation. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Jun;50(6):991-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.12.022.
287. Di Serafino L, Bartunek J, Heyndrickx G, Dierickx K, Scognamiglio G, Tesorio T, De Bruyne B, Trimarco B, Wijns W, Barbato E. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:14-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.094.
288. Soppert J, Kraemer S, Beckers C, Averdunk L, Möllmann J, Denecke B, Goetzenich A, Marx G, Bernhagen J, Stoppe C. Soluble CD74 Reroutes MIF/CXCR4/AKT-Mediated Survival of Cardiac Myofibroblasts to Necroptosis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Sep 4;7(17):e009384. doi: 10.1161/JAHA.118.009384.
289. Zhang Y, Zhu W, He H, Fan B, Deng R, Hong Y, Liang X, Zhao H, Li X, Zhang F. Macrophage migration inhibitory factor rejuvenates aged human mesenchymal stem cells and improves myocardial repair. *Aging (Albany NY).* 2019 Dec 27;11(24):12641-12660. doi: 10.18632/aging.102592.
290. Yu H, Wang X, Deng X, Zhang Y, Gao W. Correlation between Plasma Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2019 Mar 7;2019:8276180. doi: 10.1155/2019/8276180.
291. Petyunina OV, Kopytsya MP, Berezin AE. Macrophage inhibitory factor predicted late cardiac remodeling in acute myocardial infarction patients underwent successful percutaneous coronary intervention. *La Prensa Medica Argentina.* 2019;105(5):160-169. doi: 10.47275/0032-745X-160.
292. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation

- myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018 Dec;70 Suppl 3(Suppl 3):S406-S418. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.032.
293. Pluijmert NJ, Atsma DE, Quax PHA. Post-ischemic Myocardial Inflammatory Response: A Complex and Dynamic Process Susceptible to Immunomodulatory Therapies. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 28;8:647785. doi: 10.3389/fcvm.2021.647785.
294. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, Caussin C, Teiger E, Garot P, Lambert Y, Jouven X, Spaulding C; CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *EuroIntervention.* 2011 Apr;6(9):1073-9. doi: 10.4244/EIJV6I9A187.
295. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
296. Luedike P, Alatzides G, Papathanasiou M, Heisler M, Pohl J, Lehmann N, Rassaf T. Circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure. *Cytokine.* 2018 Oct;110:104-109. doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.033.
297. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1101-1112. doi: 10.1093/cvr/cvz336.
298. Cheng WL, Kao YH, Chen YC, Lin YK, Chen SA, Chen YJ. Macrophage migration inhibitory factor increases atrial arrhythmogenesis through CD74 signaling. *Transl Res.* 2020 Feb;216:43-56. doi: 10.1016/j.trsl.2019.10.002.
299. Miller EJ, Li J, Leng L, McDonald C, Atsumi T, Bucala R, Young LH. Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart. *Nature.* 2008 Jan 31;451(7178):578-82. doi: 10.1038/nature06504.

300. Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:75-87. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.011.
301. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jul 23;8:697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
302. Mzoughi K, Chouaieb S, Zairi I, Fredj S, Ben Kilani M, Berriri S, Zili M, Kraiem S. Prognostic value of ST2 in myocardial infarction. *Tunis Med*. 2019 Feb;97(2):335-343.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертаційної роботи:

1. Kopytsya M, Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Prognostic role of macrophage migration inhibitory factor in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention. Scientific Journal “ScienceRise: Medical Science”. 2019;6(33):20-25. doi:10.15587/2519-4798.2019.185453.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з характером перебігу післяінфарктного періоду протягом 6 місяців, написано та підготовлено статтю до друку.

2. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Berezin A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Predict No-reflow in STsegment Elevation Myocardial Infarction. Pharmacophore. 2021;12(4):56-67. doi:10.51847/U9xKYWV7iV.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено аналіз та інтерпретацію отриманих даних, вивчено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST, написано та оформлено статтю до друку.

3. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І, Петеньова Л. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання

лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2021;(4):19-28. doi:10.30978/UTJ2021-4-19

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих даних та інтерпретацію результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з маркерами запалення та розвитком патологічних структурно-функціональних змін лівого шлуночка, написано та оформлено статтю до друку.

4. Петюніна О, Копиця М, Вишневська І, Стороженко Т, Кобець А. Практичне застосування окремих показників для прогнозування патологічного ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2022;(1-2):23-30. doi:10.30978/UTJ2022-1-23.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих даних та інтерпретацію результатів, визначено асоціацію біомаркерів, у тому числі фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком патологічного ремоделювання лівого шлуночка, написано та підготовлено статтю до друку.

5. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N. Prediction of one-year adverse clinical outcomes by macrophage migration inhibitory factor in stemi patients. EUREKA: Health Sciences. 2022;(5):19-29. doi:10.21303/2504-5679.2022.002714.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців, написано статтю та підготовлено статтю до друку.

6. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Bila N, Kis A, Kaaki M. The role of biomarker macrophage migration inhibitory factor in cardiac remodeling prediction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Wiad Lek.* 2023;76(5pt1):911-919. doi:10.36740/WLek202305104.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка, написано та оформлено статтю до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Стороженко Т. Макрофаг-інгібуючий фактор та реперфузійне пошкодження у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних, присвячену Дню Науки; 2020 Травн 22; Харків. Харків; 2020; с. 45.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено прогностичне значення макрофаг-інгібуючого фактора у розвитку реперфузійного пошкодження при гострому інфаркті міокарда, написані та оформлені тези до друку.

8. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. New biomarker for early prediction of myocardium reperfusion and cardiac remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail.* 2020 Sept;22(Suppl. S1):327-328. doi:10.1002/ejhf.1963.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих

результатів, вивчено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з виникненням ремоделювання лівого шлonoчка на тлі невідновленого кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії, написані та оформлені тези до друку.

9. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M, Petyunina O, Babichev D. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of adverse outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2020 Sept;22(Suppl. S1):42-43. doi:10.1002/ejhf.1963.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено участь фактора пригнічення міграції макрофагів у несприятливому перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, написані та оформлені тези до друку.

10. Вишневіська І, Стороженко Т, Біла Н. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів під час гострого інфаркту міокарда. В: Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень». 2020 черв. 12; Київ, Україна; 2020: с.81. doi:10.36074/12.06.2020.v1.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

11. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor and myocardial reperfusion injury after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. Atherosclerosis.2020Dec.;315:228-229 doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.718

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, оцінено прогностичне значення фактора пригнічення міграції

макрофагів у розвитку реперфузійного пошкодження міокарда після первинного черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

12. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of reperfusion myocardial injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2020Nov.;41(Suppl.2):ehaa946.3664.doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3664

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено прогностичне значення макрофаг-інгібуючого фактора у розвитку невідновленого коронарного кровотоку у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, написані та оформлені тези до друку.

13. Вишневська І, Стороженко Т. Інгібуючий фактор міграції макрофагів та феномен “no-reflow” у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2020;27(Дод.2):50-51.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, оцінено ефективність відновлення коронарного кровотоку при гострому ІМ з елевацією сегмента ST на підставі вивчення фактора пригнічення міграції макрофагів, написані та оформлені тези до друку.

14. Стороженко Т, Копиця М, Вишневська І. Новий біомаркер в прогнозуванні ефективності реперфузійної терапії гострого інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST. В: Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю; 2020 Лист 4; Харків [Електронний ресурс]. Харків; 2020; с. 142.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

15. Вишнеvsька І, Стороженко Т, Копиця М. Інгібуючий фактор міграції макрофагів як предиктор феномену «no-reflow» та інших несприятливих подій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 24.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з характером післяінфарктного перебігу, написані тези.

16. Стороженко Т, Копиця М, Вишнеvsька І. Роль інгібуючого фактора міграції макрофагів в прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди. В: Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23; Харків. Харків; 2021; с. 138.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ускладнень при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST у гострий та віддалений періоди, написані тези.

17. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of complications in patients with acute st- elevation myocardial infarction in acute and distant period. Atherosclerosis. 2021 Aug.;331:205-206. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.630

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

18. Vishnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. A macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with st-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):106. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком невідновленого кровотоку та виникненням несприятливих подій при гострому інфаркті міокарда, написані та оформлені тези до друку.

19. Storozhenko T, Vishnevskaya I, Kopytsya M, Pietienova L. The role of macrophage migration inhibitory factor in prediction of poor outcomes and prognosis in patients with st-elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив фактора пригнічення міграції макрофагів на перебіг гострого інфаркту міокарда, написані та оформлені тези до друку.

20. Vishnevskaya I, Storozhenko T. Assessing the predictive power of biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2021 Sept;23(Suppl.S2):312. doi:10.1002/ejhf.2296.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

21. Стороженко Т. Клінічне значення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. В: Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»:

Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2021 Трав 21; Харків. Харків; 2021; с. 47.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

22. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The predictive power of biomarker macrophage migration inhibitory factor in patients with st- segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2021 Oct.;42(Suppl.1):3282. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3282.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

23. Vishnevskaya I, Kopytsya M, Storozhenko T. The biomarker macrophage migration inhibitory factor as a predictor of no-reflow phenomenon and other adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2021 Oct.;42(Suppl.1):3283. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.3283.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено роль фактора пригнічення міграції макрофагів у ранній стратифікації ризику у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, несприятливих подій, написані тези.

24. Стороженко Т, Вишневська І. Роль макрофаг інгібуючого фактора в оцінці феномену невідновленого кровотоку при гострому інфаркті міокарда. Український кардіологічний журнал. 2021;28(Дод.1):41.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані та оформлені тези до друку.

25. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. Prognostic utility of the macrophage migration inhibitory factor in predicting of one-year adverse outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients. 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum. 2021 Dec. 2-5. The Live Virtual Experience. USA. Poster presentation.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ускладнень гострого інфаркту міокарда у віддаленому періоді, написані та оформлені тези до друку.

26. Storozhenko T, Vyshnevskaya I, Kopytsya M. The role of macrophage migration inhibitory factor in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):206. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда, написані та оформлені тези до друку.

27. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Macrophage migration inhibitory factor as a marker for post-infarction heart failure 6-month after ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написані тези.

28. Vyshnevskaya I, Storozhenko T. Macrophage migration inhibitory factor as a predictor of left ventricular remodeling in STEMI patients. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, аналіз даних, написані тези.

29. Vyshnevskaya I, Storozhenko T, Kopytsya M. Biomarkers as a prognostic factor for post-infarction adverse left ventricle remodeling 6-month after STEMI. Eur J Heart Fail. 2022;24(Suppl.S2):207. doi:10.1002/ejhf.2569.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів з розвитком патологічних структурно-функціональних змін лівого шлуночка, написані та оформлені тези до друку.

30. Storozhenko T, Kopytsya M, Vyshnevskaya I. Association of macrophage migration inhibitory factor and sST2 with left ventricular remodeling among st-elevation myocardial infarction patients. Atherosclerosis. 2022 Aug.;355:38. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.196.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію фактора пригнічення міграції макрофагів та sST2 з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

31. Стороженко Т, Вишневська І. Прогностична цінність біомаркерів для ремоделювання лівого шлуночка при інфаркті міокарда з підняттям сегмента ST. В: Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвячена Дню науки; 2023 Трав 24; Харків. Харків; 2023; с. 45.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію біомаркерів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

32. Storozhenko T, Kopytsya M, Vishnevskaya I, Petyunina O. Predictive capacity of inflammatory biomarkers for left ventricular remodeling among ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2023 Aug.;379(1_Supplement):S75.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.877.

Особистий внесок здобувачки: розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію запальних біомаркерів з розвитком ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, написані та оформлені тези до друку.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

33. Копиця М, Стороженко Т. Інгібітор фактора міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда. *Український терапевтичний журнал*. 2018;(3-4):73-78. doi:10.30978/UTJ2018-3-4-73.

Особистий внесок здобувачки: проведено огляд літератури, пошук досліджень ролі фактора пригнічення міграції макрофагів при гострому інфаркті міокарда, кардоваскулярних захворюваннях, написано та оформлено статтю до друку.

34. Копиця М, Стороженко Т, Вишневська І, Петеньова Л. Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен «no-reflow» у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. Авторське право на твір № 101495 від 28.12.2020. Власник: ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Особистий внесок здобувачки: проведено збір матеріалу, обстеження хворих, аналіз даних, підготовлено опис винаходу для експертизи.

Додаток Б

Відомості про апробації результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на зарубіжних, національних, міських форумах:

1. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню науки. (22 травня 2020, Харків, Україна) – публікація тез, усна доповідь.

2. Heart Failure 2020 and the World Congress on Acute Heart Failure (23-26 травня 2020, Online Congress) – публікація 2 тез, 2 постерні доповіді.

3. Міжнародна мультидисциплінарна наукова конференція «Проблеми та перспективи реалізації та впровадження міждисциплінарних наукових досягнень» (12 червня 2020, Київ, Україна) – публікація тез, постерна доповідь.

4. 88th European Atherosclerosis Society Congress, (4-7 October, 2020, Geneva, Switzerland) – публікація тез, постерна доповідь.

5. ESC Congress 2020 - The Digital Experience (29 серпня – 01 вересня 2020, Online Congress) – публікація тез, постерна доповідь.

6. XXI Національний конгрес кардіологів України. (22-25 вересня 2020, Київ, Україна) – публікація 2 тез, усна та постерна доповіді.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (22-23 квітня 2021, Харків, Україна) – публікація 2 тез, 2 постерні доповіді.

8. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення», присвячена Дню науки (21

травня 2021, Харків, Україна) – публікація тез, усна доповідь у англomовній сесії.

9. 89th European Atherosclerosis Society Congress, Virtual Congress (30 травня – 2 червня 2021, Гельсінкі, Фінляндія) – публікація тез, постерна доповідь.

10. Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (29 червня – 01 липня 2021) – публікація 3 тез, 3 постерних доповіді.

11. ESC Congress 2021 - The Digital Experience (27 – 30 серпня 2021) – публікація 2 тез, 2 постерні доповіді.

12. XXII Національний конгрес кардіологів України. (20-24 вересня 2021, Київ, Україна) – публікація 2 тез, усна та постерна доповідь.

13. 18th Global Cardio Vascular Clinical Trialists Forum, Live Virtual Experience (2-5 грудня 2021, Вашингтон, США) – публікація тез, постерна доповідь.

14. Heart Failure 2022 (21 травня 2022, Мадрид, Іспанія). – публікація тез, постер з усною доповіддю у сесії «Novel insights in acute coronary syndromes and acute cardiac care».

15. 90th European Atherosclerosis Society Congress (22-25 травня 2022, Мілан, Італія) – публікація тез, постер з усною доповіддю у сесії «Vascular calcification and remodeling».

16. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання клінічної медицини під час воєнного стану: погляд молодих науковців», присвячена Дню науки (24 травня 2023, Харків, Україна) – публікація тез, усна доповідь у англomовній сесії.

17. 91st European Atherosclerosis Society Congress (21-24 травня, 2023, Мангейм, Німеччина) – публікація тез, постер з усною доповіддю.

Додаток В

Акти впровадження


 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 «18» серпень 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Спосіб прогнозування ефективності реперфузійної терапії на підставі вивчення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST»
2. **Ким і коли запропонований:**
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів Копиця М.П., Стороженко Т.Є., Вишнеvsька І.Р., Петеньова Л.Л.
3. **Джерело інформації** – Авторське право на твір № 101495, «Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен “no-reflow” у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST»
4. **Де і коли впроваджено:** ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
Відділення реанімації та інтенсивної терапії
5. **Загальна кількість спостережень:** 34
6. **Результати застосування за період:** з 18.01.21 по 18.05.21

Кількість позитивних результатів	32 (94,11%)
Кількість невизначених результатів	2 (5,88%)
Кількість негативних результатів	0
7. **Ефективність впровадження:**
Завдяки запропонованим авторами рекомендаціям підвищується ефективність прогнозування невідновленого кровотоку у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на 45%, що дозволяє своєчасно призначити адекватне лікування, знизити летальність на 9-12% і покращити якість життя пацієнтів.
8. **Зауваження та пропозиції** _____ немає _____

«18» серпень 2021р.


 (відповідальний за впровадження)

«Затверджую»
Головний лікар Сівак Р. А.
 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 «27» 07 2021 р.



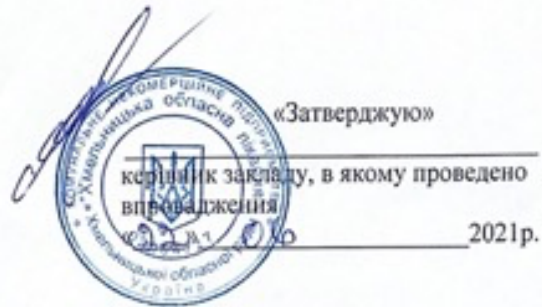
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Спосіб прогнозування ефективності реперфузійної терапії на підставі вивчення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST»
2. Ким і коли запропонований:
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів Копиця М.П., Стороженко Т.Є., Вишневська І.Р., Пстенцова Л.Л.
3. Джерело інформації – Авторське право на твір № 101495, «Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен "no-reflow" у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST»
4. Де і коли впроваджено: НІТ, Житомирська область
Клінічна лікарня
5. Загальна кількість спостережень: 37
6. Результати застосування за період: з 09.02.21 по 28.07.21

Кількість позитивних результатів	34 (91,89%)
Кількість невизначених результатів	3 (8,10%)
Кількість негативних результатів	0
7. Ефективність впровадження:
При використанні даного способу вдалося знизити смертність від гострого коронарного інфаркту на 8-10%, зменшити час перебування хворого в стаціонарі на 1/3 дні та покращити якість його життя
8. Зауваження та пропозиції _____ немає _____

«27» 07 2021 р.

Воронцова Т. А.
 (відповідальній за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Спосіб прогнозування ефективності реперфузійної терапії на підставі вивчення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST»
2. Ким і коли запропонований:
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів Копиця М.П., Стороженко Т.Є., Вишневська І.Р., Петеньова Л.Л.
3. Джерело інформації – Авторське право на твір № 101495, «Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен "no-reflow" у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST»
4. Де і коли впроваджено: НУХ Хмельницька область клінічна лікарня
5. Загальна кількість спостережень: 42
6. Результати застосування за період: з 14.01.21 по 23.06.21

Кількість позитивних результатів	37 (88,09%)
Кількість невизначених результатів	4 (9,52%)
Кількість негативних результатів	1 (2,38%)
7. Ефективність впровадження:
Запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ефективність роботи після впровадження реперфузійної терапії на підставі вимірювання інгібуючого фактора міграції макрофагів у хворих з загрозливою інфарктом міокарда та елевацією сегмента ST. Це дозволяє прогнозувати інтенсивне лікування та ранній стан лікування. Це буде профілактикою розвитку
8. Зaufаженість та пропозиції немає

«22» 06 2021р.

Григоренко
 (відповідальній за впровадження)

«Затверджую»

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

«29» 06 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
«Спосіб прогнозування ефективності реперфузійної терапії на підставі вивчення рівня інгібуючого фактора міграції макрофагів у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST»
2. Ким і коли запропонований:
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів Кошиця М.П., Стороженко Т.Є., Вишневецька І.Р., Петеньова Л.Л.
3. Джерело інформації – Авторське право на твір № 101495, «Інгібуючий фактор міграції макрофагів і феномен "no-reflow" у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST»
4. Де і коли впроваджено: НІІТ Рівненська обласна лікарня імені Коріф Семеновка
5. Загальна кількість спостережень: 46
6. Результати застосування за період: 25.01.21 по 30.06.21

Кількість позитивних результатів	42 (91,30%)
Кількість невизначених результатів	2 (4,34%)
Кількість негативних результатів	0
7. Ефективність впровадження:
Цей спосіб дає змогу отримувати своєчасне функціональну помірковану терапію та попередити розвиток ішемічних нефітич у зв'язку з перенесеним інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST
8. Зауваження та пропозиції _____ немає _____

«29» 06 2021р.

(відповідальній за впровадження)



О.В. Точилко





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
«Використання сучасних біомаркерів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST»
2. **Ким і коли запропонований:**
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів Стороженко ТЄ, Копиця МП, Вишневська ІР, Петеньова ЛЛ.
3. **Джерело інформації** – Оригінальне дослідження: Стороженко ТЄ, Копиця МП, Вишневська ІР, Петеньова ЛЛ. Роль фактора пригнічення міграції макрофагів у прогнозуванні ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Український терапевтичний журнал. 2021;4:19-28.
4. **Де і коли впроваджено:** вирішення рекомендації та зміна способу терапії
5. **Загальна кількість спостережень:** 32
6. **Результати застосування за період:** з 14.09.23 по 11.01.2024

Кількість позитивних результатів	30 (93,75%)
Кількість невизначених результатів	2 (6,35%)
Кількість негативних результатів	0
7. **Ефективність впровадження:**
Завдяки більш точному прогнозуванню та своєчасному коригуванню лікування, вдалося знизити частоту ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Впровадження даної методики сприяло більш індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів та зменшенню ризику розвитку серцевої недостатності у віддаленому періоді.
Зауваження та пропозиції немає
« 12 » січня 2024р.

(відповідальній за впровадження)

Додаток Г

Нагороди

1. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню науки. (22 травня 2020, Харків, Україна). Нагороджена дипломом I ступеня за перемогу в англomовній сесії.
2. XXI Національний конгрес кардіологів України. (22-25 вересня 2020, Київ, Україна). Нагороджена дипломом II ступеня в рамках конкурсу молодих вчених.
3. Young Investigator Fellowship, the 89th EAS Virtual Congress 30 May – 2 June 2021, Helsinki, Finland. Нагороджена стипендією молодого науковця.
4. EAPCI Fellowship Grant Programme – грант на освіту та навчання від EAPCI (12-місячна стипендія з інтервенційної кардіології в серцево-судинному центрі OLV, Алст, Бельгія / Cardiovascular Research Center Aalst vzw, 9300 Aalst, Belgium, Moorselbaan 164). Початок стажування квітень 2022 року.
5. EAS Young Fellows Programme 2022/2023 – 12 місячне стажування від Європейського товариства атеросклерозу. Початок стажування квітень 2022 року.
6. Young Investigator Fellowship, the 90th EAS Congress, 22-25 May 2022, Milan, Italy . Нагороджена стипендією молодого науковця.