

CZU: 616.127-005.8-092-074

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>

PANOUL MULTI-MARKER LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELAREA DE SEGMENT ST: REPERE PATOGENETICE ȘI DE DIAGNOSTIC

¹Mihail POPOVICI, dr. hab. șt. medicale, prof. universitar, academician al AȘM.

¹Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Ion POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,

¹Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,

¹Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

¹Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI

²Valeriu COBET, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat.

Scop. Aprecierea în cadrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI a valorilor de admitere ale markerilor principali ai patologiei cardiovasculare pentru demarcarea interfeței patogenetice și identificarea predictorilor de diagnostic.

Material și metode. Cercetarea s-a realizat pe un lot de 87 de pacienți cu NSTEMI, expuși angioplastiei, la care s-a determinat valoarea de admitere a 2 markeri morfofuncționali ai disfuncției endoteliale, precum și nivelul seric al 53 de markeri biochimici cu referire la: inflamație, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, leziunea celulară, hemostazei, remodelării miocardului și a matricei extracelulare (MEC). Lotul de control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Rezultate. Analiza panoului multi-marker evidențiat devieri semnificative ale majorității markerilor explorați față de nivelul control. Disfuncția endotelială a fost marcată predilect prin creșterea grosimii complexului medie-intimă a a.carotide și diminuarea ratei de dilatarea a arterei brahiale mediate de flux în sintonie cu majorarea în limitele 76-94% a fragmentelor endotelioцитare (FE), fosfolipazei A2 (PhA2) și angiopoietinei 2 (Ang 2). În setul celor 16 markeri ai inflamației se impune în deosebi elevarea cu 156% a mieloperoxidazei (MPO) la conotația markerului specific al NETozei. Stresul oxidativ activat este rezultatul deprecierei defensivei antioxidante, iar hemostaza excelează prin majorarea dublă a monomerilor de fibrină (MF). Pe plan patogenetic este importantă și inteligibilă creșterea multiplă (peste 8 ori) a proteinei ce leagă miozina cardiacă (cMyBP-C), iar markerii remodelării miocardului și MEC au catalogat activarea mai multor tipuri de metaloproteinaze.

Concluzie. Din spectrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI, care a angrenat 55 de markeri, pot fi evidențiați markeri cu valoare diagnostică plauzibilă sub aspectul mecanismului patogenetic inteligibil reflectat: MPO, PhA2, Ang 2, FE, MF și cMyBP-C.

Cuvinte cheie: NSTEMI, panoul multi-marker, patogenic, diagnostic.

Резюме. Мульти-маркерная панель у больных без подъема сегмента ST: аспекты патогенеза и диагностики.

Цель. Определение в рамках мульти-маркерной панели уровня при поступлении основных маркеров сердечной-сосудистой патологии у пациентов с ИМбпСТ для выявления патогенетических особенностей и предикторов диагностики.

Материал и методы. Исследование проведено на 87 больных ИМбпСТ, подвергшихся ангиопластике, у которых определяли 2 морфофункциональных маркера эндотелиальной дисфункции, а также сывороточный уровень 53-х биохимических маркеров, имеющих отношение к: воспалению, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции, нарушению гемостаза, ремоделированию миокарда и межклеточного матрикса (ECM). Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей.

Результаты. Анализ мульти-маркерной панели выявил достоверные отклонения большинства исследованных маркеров по сравнению с контрольным уровнем. Эндотелиальная дисфункция проявилась увеличением толщины комплекса медиа-интима сонной артерии, снижением реактивной дилатации плечевой артерии и увеличением на 76-94% фрагментов эндотелиальных клеток (EF), фосфолипазы A2 (PhA2) и ангиопоэтина 2 (Ang 2). В спектре 16 маркеров воспаления следует выделить повышение миелопероксидазы (MPO) на 156%, как специфический маркера гибели инфильтрированных в миокард нейтрофилов (NETosis). Активация окислительного стресса является результатом снижения антиоксидантной защиты, а нарушение гемостаза характеризовалось двукратным увеличением мономеров фибрина (FM). С патогенетической точки зрения важно отметить многократное увеличение

(mai mult de 8 ori) proteina, care leagă miocinul cardiac (cMyBP-C), în același timp ca și markerii remodelării miocardului și ECM au fost dovezi ale activării mai multor tipuri de metaloproteinează.

Concluzii. Din spectrul panoului multi-marker aplicat pacienților cu NSTEMI, au fost identificate markerii care au o valoare diagnostică ridicată datorită mecanismului patogenetic reflectat: MPO, PhA2, Ang 2, EF, FM și cMyBP-C.

Cuvinte cheie: OIMbpcT, panou multi-marker, patogeneză, diagnostic.

Summary. Multi-marker panel in patients with NSTEMI: pillars of pathogenesis and diagnostics.

Aim. Assessment within the multi-marker panel applied to patients with NSTEMI of admission levels of the main markers of cardiovascular pathology in order to disentangle the pathogenetic interface and identify diagnostic predictors.

Material and methods. The research was carried out on a group of 87 patients with NSTEMI, exposed to angioplasty, in which the admission values of 2 morphofunctional markers of endothelial dysfunction were determined, as well as the serum levels of 53 biochemical markers with reference to: inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, cell injury, hemostasis disorder, myocardial and extracellular matrix (ECM) remodeling. The control group has consisted of 40 apparently healthy people.

Results. The analysis of the multi-marker panel revealed significant deviations of the majority of the explored markers compared to the control level. Endothelial dysfunction was marked by the increase of thickness of the medial-intima complex of the carotid artery and the decrease of the flow-mediated dilation of brachial artery in association with a 76-94% raise of endothelial cell fragments (EF), phospholipase A2 (PhA2) and angiotensin 2 (Ang 2). Among 16 markers of inflammation, the elevation of myeloperoxidase (MPO) by 156% is remarkable as a specific marker of NETosis. Activated oxidative stress is the result of the impairment of the antioxidant defense, and hemostasis disorder must be underlined by double increase of fibrin monomers (FM). From a pathogenetic point of view, the multiple increase (more than 8 times) of cardiac myosin-binding protein (cMyBP-C) is important and understandable, and the markers of myocardial and ECM remodeling basically demonstrated an activation of several types of metalloproteinases.

Conclusion. From the spectrum of the multi-marker panel applied to patients with NSTEMI, markers with plausible diagnostic value due to intelligibly reflected pathogenetic mechanism are highlighted as: MPO, PhA2, Ang 2, EF, FM, and cMyBP-C.

Key words: NSTEMI, multi-marker panel, pathogenesis, diagnostics.

Introducere

Infarctul miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) rămâne și la ora actuală o problemă importantă și complicată în cardiologie, justificarea acestei afirmații având la bază mai multe temeiuri:

1. Rata mare a NSTEMI (cota variază, potrivit diferitor relații, în limitele 35-65%) în structura sindromului coronarian acut.

2. Rata mortalității pe parcursul primelor 12 luni de la revascularizare este egală sau chiar mai mare comparativ cu indicele iminent STEMI [1]. S.Chang et al (2022) aduc al apărării în acest context evidența unei rate mai mari a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) față de STEMI la distanța de 3 ani [2].

3. Patogenia evoluției NSTEMI este apocrifă pe palierul mai multor aspecte, astfel că nu există în apărarea fiziopatologică concludent vizavi de:

- reперele patogenetice privind dezvoltarea infarctului subendocardic la ocluzia subtotală (75-90%) sau la ocluzia totală a arterei/arterelor coronariene atestată în ¼ de cazuri a NSTEMI [3], precum și legătura între procesul de progresare a aterosclerozei arterei „culprit” și procesul de vasculogeneză și angiogeneză care să asigure dezvoltarea colateralelor ce influențează benefic zona lezată a miocardului;

- reперele patogenetice privind afectarea microcirculației coronariene, care chiar în condițiile pre-

zenței unor colaterale coronariene dezvoltate prin vasculogeneză și/sau angiogeneză conduc la dezvoltarea infarctului;

- reперele patogenetice privind patenul de afectare a microcirculației coronariene: patenul alterativ endotelial cu componenta vasospastică sau patenul tromboembolic;

- reперele patogenetice privind evoluția post-infarct precară a pacientului cu NSTEMI la noima remodelării patologice a miocardului, vaselor coronariene și periferice vizavi de rata mare a decesului cardiac și a MACE la o perioadă follow-up destul de mare.

În propensiunea de elucidare a aranjamentelor menționate se pretinde nu numai asupra conturării unor predictorii importanți privind aprecierea veritabilă a prognosticului evoluției post-infarct, dar și asupra justificării strategiilor terapeutice patogenetice utile în vederea diminuării ratei decesului și MACE la distanță. Totodată, este oportună evidențierea unor markerii cu valoare diagnostică, care vor facilita triajul pacienților cu NSTEMI în cazul când nivelul de admitere a troponinelor este sub percentila 99, și TrT sau TrI urmează să fie determinată repetat conform Ghidului European de gestionare a pacientului cu NSTEMI [4].

Panoul multi-marker se estimează în acest context drept un instrument fezabil și eficient de cercetare

complexă a interfeței patogenetice a NSTEMI, dacă acesta angrenează biomarkeri care se referă, conform conceptului contemporan fiziopatologic, la procesele patologice lider în homeostazia circulatorie, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, perturbarea hemostazei, etc.

Scopul cercetării

Aprecierea în cadrul panoului multi-marker aplicat la pacienții cu NSTEMI a nivelurilor circulante de admitere ale markerilor principali ai patologiei cardiovasculare pentru demarcarea interfeței patogenetice și identificarea predictorilor de diagnostic.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 87 de pacienți cu diagnosticul NSTEMI bazat pe criteriile Ghidului SEC [4]. Pacienții au fost incluși în studiu conform următoarelor criterii: 1) vârsta ≥ 18 ani; 2) pacienții cu diagnostic confirmat NSTEMI, stabilit conform definiției Ghidului Societății Europene de Cardiologie (SEC) și în baza definiției universale a infarctului miocardic. Caracteristica clinică generală a lotului este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica de bază a pacienților

| Date demografice | |
|---------------------------------------|-----------------|
| Vârsta, ani (M \pm m) | 66,5 \pm 10,5 |
| Femei, % (n) | 41,4% (36) |
| Bărbați, % (n) | 58,6% (51) |
| IMC, kg/m ² | 28,5 \pm 4,6 |
| Factori de risc, % (n) | |
| Hipertensiune arterială | 91,9% (80) |
| Hipercolesterolemie | 71,2% (62) |
| Diabet zaharat | 36,8% (32) |
| Fumător | 26,4 % (23) |
| Curent | 16,1 % (14) |
| Anterior | 10,3 % (11) |
| Istoric cardiovascular, % (n) | |
| Fibrilație atrială | 18,4% (16) |
| Insuficiență cardiacă | 50,6% (44) |
| Infarct miocardic precedent | 27,6% (24) |
| cu unda Q | 16,5% (14) |
| fără unda Q | 11,1% (10) |
| Boala arterială periferică confirmată | 8,1 % (7) |
| Accident vascular cerebral | 10,4 % (9) |
| By-pass aorto-coronarian | 3,5% (3) |
| Comorbidități non-cardiace, % (n) | |
| Cancer activ | 1,1 % (1) |
| BPCO | 7,6% (6) |
| BCR | 14,5% (12) |
| Tratament pre-spital, % (n) | |
| Aspirina | 48,2% (42) |

| | |
|----------------|-------------|
| Clopidogrel | 7,1% (6) |
| DAPT | 5,4% (5) |
| ACO | 5,4 % (5) |
| IEC/BRA | 52,9% (46) |
| Beta-blocante | 39,1% (34) |
| Spironolactona | 11,5 % (10) |
| Statine | 12,6% (11) |
| doze mici | 5,7 % (5) |
| doze standard | 5,7% (5) |
| doze înalte | 1,1% (1) |
| Diuretice | 19,5% (17) |

Notă: IMC- indicele masei corporale; BPCO– bronhopneumopatie cronică obstructivă; BCR – boală cronică renală; DAPT- terapia dublă antiplachetară; ACO- anticoagulante orale; IEC/BRA – inhibitori ai enzimei de conversie/blocanți ai receptorilor angiotensinei.

Revascularizarea mecanică a miocardului prin angioplastie s-a realizat în primele 24 ore după debutul infarctului în laboratorul de cardiologie intervențională a IMSP Institutul de cardiologie și spitalul polivalent Nova-Med.

Markerii morfofuncționali, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune și rata dilatării arterei brahiale mediată de flux au fost determinați prin aplicarea ecocardiografiei cu Doppler efect.

Cercetarea biochimică a inclus determinarea conținutului seric al 53 de markeri cu referire la 6 entități fiziopatologice:

1. Inflamația:

hsCRP, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-33, ST-2, mieloperoxidaza (MPO), selectina E, leptina, adiponectina, omentina-1, rezistina și heregulina-1-beta.

2. Stresul oxidativ:

DAM (dialdehida malonică), PPOA (produsele proteice oxidate avansat), AAT (activitatea antioxidantă totală), SOD (superoxiddismutaza), catalaza, GPR (glutitionperoxidaza) și GR (glutaitonreductaza).

3. Disfuncția endotelială:

PhA2 (fosfolipaza A2), Apo(a), CIM carotidei (grosimea complexului intimă-medie a a.carotide), FMD (rata dilatării arterei brahiale mediate de flux), FE (fragmente endotelioцитare), CEP (celule endoteliale progenitoare), NO (oxidul nitric), S-nitrozotiolii, Ang 2 (angiopoietina 2).

4. Leziunea celulară:

TrT, FABP (proteina ce leagă acizii grași la nivelul cordului), cistatina C, cMyBP-C (proteina C ce leagă miozina cardiacă).

5. Hemostaza:

MF (Monomerii de fibrină), D-dimerii, proteinele C și S, antitrombina III, AP (activatorul plasminogenului), PAI-1 (inhibitorul activatorului plasminogenului).

6. Remodelarea miocardului și a matricei extracelulare (MEC):

Galectina-3, PINP (markerul de sinteză a colagenului de tip I), PIIINP (markerul de sinteză a colagenului de tip III), TINP (markerul de degradare a colagenului de tip I), TIIINP (markerul de sinteză a colagenului de tip III), cardiotrofina, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, NT-Pro-BNP.

Lotul de control (sau de referință) a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi (control și pacienții cu NSTEMI) discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor inflamației la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 2.

Rezultatele obținute indică prezența unui status inflamator activat, dată fiind modificarea semnificativă față de control a 14 markeri din cei 16 explorați, cu excepția IL-33 și ST-2. Merită atenție nivelul ridicat al hsCRP (conținutul seric mediu depășește 8 mg/L), care se asociază cu majorarea în limitele 48-55% a interleukinelor pro-inflamatoare principale (IL-1, IL-6 și IL-8) și a TNF- α cu 61%. Totodată, markerii anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, au avut un declin de 32% și, respectiv, 51% față de valoarea control. Este remarcabilă elevarea concludentă a mieloperoxidazei, markerul neutrofilelor, care la admitere a demonstrat un increment de 156%, aceasta fiind în sintonie cu creșterea cu 53% a nivelului circulant al selectinei E, markerul pasajului transendotelial al polimorfonuclearelor.

Privind setul adipokinelor explorate în acest studiu este de menționat deprecierea semnificativă a markerilor anti-inflamatori, adiponectinei și heregulinei-1b cu 23-24%, în timp ce adipokinele pro-infla-

Tabelul 2

Conținutul seric al markerilor inflamației

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|-----------------------|------------------|-------------------|---------|--------|
| hsCRP, mg/L | 1,2 \pm 0,7 | 8,1 \pm 1,5 | | <0,001 |
| IL-1, pg/ml | 5,88 \pm 1,2 | 8,65 \pm 1,4 | +48% | <0,01 |
| IL-4, pg/ml | 4,12 \pm 0,9 | 2,78 \pm 0,6 | -32% | <0,01 |
| IL-6, pg/ml | 4,65 \pm 0,8 | 7,22 \pm 1,1 | +55% | <0,001 |
| IL-8, pg/ml | 4,33 \pm 0,7 | 6,55 \pm 1,1 | +51% | <0,001 |
| IL-10, pg/ml | 7,19 \pm 1,1 | 3,54 \pm 0,8 | -51% | <0,001 |
| IL-33, pg/ml | 3,76 \pm 0,8 | 3,45 \pm 0,6 | -9% | >0,05 |
| ST-2, pg/ml | 2,62 \pm 0,9 | 2,38 \pm 0,5 | -9% | >0,05 |
| TNF- α , pg/ml | 6,03 \pm 0,9 | 9,72 \pm 1,3 | +61% | <0,001 |
| MPO, U/ml | 29,15 \pm 4,47 | 74,8 \pm 11,3 | +156% | <0,001 |
| Selectina E, ng/ml | 69,25 \pm 4,15 | 105,63 \pm 13,2 | +53% | <0,001 |
| Leptina, ng/ml | 10,55 \pm 2,1 | 12,83 \pm 1,9 | +21% | <0,05 |
| Adiponectina, ng/ml | 7,62 \pm 1,5 | 5,87 \pm 1,2 | -23% | <0,05 |
| Omentina-1, ng/ml | 2,94 \pm 0,8 | 5,34 \pm 0,9 | +81% | <0,001 |
| Rezistina, pg/ml | 6,56 \pm 1,1 | 9,18 \pm 1,6 | +40% | <0,01 |
| Heregulina-1b, pg/ml | 5,16 \pm 0,9 | 3,85 \pm 0,6 | -24% | <0,01 |

Tabelul 3

Conținutul seric al markerilor stresului oxidativ

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|-----------------------|------------------|------------------|---------|--------|
| DAM, μ mol/L | 4,52 \pm 0,8 | 7,29 \pm 1,3 | +61% | <0,001 |
| PPOA, μ mol/L | 42,31 \pm 8,5 | 71,35 \pm 11,5 | +67% | <0,001 |
| AAT, mM/L | 0,62 \pm 0,6 | 0,39 \pm 0,5 | -37% | <0,001 |
| SOD, u/c | 1329 \pm 209 | 884 \pm 118 | -33% | <0,01 |
| Catalaza, μ mol/L | 25,61 \pm 3,9 | 19,44 \pm 2,9 | -25% | <0,01 |
| GPR, nM/s.L | 237,6 \pm 36,6 | 185,2 \pm 28,6 | -22% | <0,01 |
| GR, nM/s.L | 115,4 \pm 21,3 | 88,2 \pm 18,8 | -23% | <0,01 |

matoare principale, leptina, omentina-1 și rezistina, au crescut. Omentina-1 a avut cel mai notabil spor versus control, +81%, iar leptina și rezistina au depășit la admitere nivelul de referință cu 23% și, respectiv, 40%.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor stresului oxidativ la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 3.

Răspunsul inflamator augmentat s-a asociat cu activarea stresului oxidativ, iar markerii principali ai peroxidării lipidelor și proteinelor, dialdehida malonică și produsele proteice oxidate avansat, au elevat cu 61-67%. Activarea stresului oxidativ este determinată de incompetența defensivei antioxidante, astfel că componentele antioxidante enzimatiche principale, SOD, catalaza, GPR și GR au avut un nivel circulant subiacent cu 22-33%, fapt ce a condus la deprecierea valorii AAT cu 37% față de control.

Inflamația și stresul oxidativ sunt componentele de bază ale interfeței patogenetice inerente disfuncției endoteliale, iar aceasta din urmă, la rândul său, reprezintă un mecanism patogenetic crucial privind injuriile ischemice ale miocardului.

Valorile la admitere ale markerilor principali ai disfuncției endoteliale la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 4.

Evaluarea markerilor morfofuncționali a decelat prezența disfuncției notabile a endoteliului vascular și a remodelării vasculare periferice. Astfel, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide la pacienții cu NSTEMI a depășit valoarea markerului de referință cu 30%, iar rata dilatării arterei brahiale dependente de flux era cu 28% mai mică versus control.

Cu caracterul modificării markerilor morfofuncționali ai disfuncției endoteliale s-au corelat inteligibil biomarkerii biochimici. Cele mai concludente evidențe au referință la markerii leziunilor inflamatorii ale endoteliului și ai aterogenității, dată fiind majorarea considerabilă cu 88-94% a fosfolipazei A2 și a fragmentelor circulante ale endoteliocitelor, iar pe de altă parte creșterea cu 63-76% a conținutului seric al Apo (a) și al angiopoietinei 2.

Procesul de reendotelizare este periclitat, despre ce semnifică reducerea cu 35% a nivelului circulant al celulelor endoteliale progenitoare. În contextul rolului oxidului nitric vizavi de control endotelial al reactivității coronariene de menționat diminuarea moderată a concentrației sangvine a NO și a carierului lui natural endogen, S-nitrozotiolii cu 28-30%.

Estimarea fenomenului de injurie necrotică a miocardului este suportul diagnostic fundamental al NSTEMI, iar troponinele sunt biomarkerii fideli. Totuși, astăzi sunt abordați și alți markeri intracelulari, care în cadrul injuriei necrotice a cardiomiocitelor vor ieși, similar troponinelor, în sânge, iar această evidență poate fi un reper diagnostic suplimentar testului cu troponine, mai ales când la prima sau cea secundară determinare Tr nu depășesc percentila 99.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor leziunii celulare la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 5.

Conținutul seric al proteinei care leagă acizii grași în cord, estimată ca un marker intracelular, s-a decelat la pacienții cu NSTEMI majorat cu 132% față de control. Cistatina C, un alt marker intracelular de di-

Tabelul 4

Conținutul seric al markerilor disfuncției endoteliale

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|-----------------------|-------------|------------|---------|--------|
| CIM, mm | 0,95±0,4 | 12,37±1,9 | +30% | <0,01 |
| FMD, % | 13,64±2,3 | 9,78±1,7 | -28% | <0,01 |
| PhA2, ng/ml | 183,8±28,7 | 344,5±41,6 | +88% | <0,001 |
| Apo (a), μmol/L | 44,61±8,5 | 72,48±11,5 | +63% | <0,001 |
| FE, celule/ml | 8,8±2,3 | 17,1±4,2 | +94% | <0,001 |
| CEP, celule/μL | 489,3±59,8 | 318,4±50,6 | -35% | <0,01 |
| Ang 2, pg/ml | 2106±33 | 3698±40 | +76% | <0,001 |
| NO, μM/L | 68,21±10,5 | 49,46±8,5 | -28% | <0,05 |
| S-nitrozotiolii, μM/L | 3,77±0,7 | 2,65±0,2 | -30% | <0,01 |

Tabelul 5

Conținutul seric al markerilor leziunii celulare

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|-------------------|-------------|------------|----------|--------|
| TrT, ng/L | 0 | 389,4±76,5 | | <0,001 |
| H-FABP, ng/ml | 2,64±0,84 | 6,13±1,3 | +132% | <0,001 |
| Cistatina C, mg/L | 0,68±0,3 | 1,15±0,6 | +69% | <0,001 |
| cMyBP-C, ng/L | 91,44±14 | 763,3±128 | 8,38 ori | <0,001 |

mensiune mică, este crescută cu 69%. În mod special este de menționat elevarea de 8,38 ori față de control a nivelului circulant al proteinei C ce leagă miozina cardiacă (cMyBP-C).

Evoluția NSTEMI este pe plan fiziopatologic strâns conectată la afecțiunile tromboembolice ale arterelor coronariene de calibr mic și arteriolelor în miocardul subendocardic, astfel că estimarea fezabilității funcționale a sistemului de hemostază are conotații conceptuale și diagnostice certe.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor hemostazei la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 6.

Analiza markerilor hemostazei demarcă afectarea sistemului anticoagulant, dată fiind reducerea conținutului seric al proteinei C, proteinei S și anti-trombinei III cu 22-46%. Drept urmare se intensifică sistemul coagulant, iar creșterea cu 102% a monomerilor de fibrină justifică acest fenomen. Elevarea D-dimerilor cu 41% semnifică prezența trombusului fibrinic, deși scindarea acestuia cu formarea D-dimerilor se produce pe fundalul unei activități diminuate a sistemului de fibrinoliză, întrucât nivelul activatorului tisular al plasminogenului (AP) este depreciat cu 42%, iar inhibitorul acestui activator, dimpotrivă, s-a majorat cu 46%.

Evoluția post-infarct a pacientului cu NSTEMI, cât și pacientului cu STEMI este indispensabilă de calitatea remodelării miocardului și a matricei extracelulare (MEC). Evidențierea unor particularități în tiparul markerilor principali ai acestui proces poate fi element al apanajului conceptual și un reper prognostic de valoare.

Valorile conținutului seric la admitere al markerilor remodelării miocardului și MEC la pacienții cu NSTEMI sunt prezentate în tabelul 7.

În spectrul markerilor explorați la admiterea pacienților cu NSTEMI se decelează un fenomen coerent: creșterea expresiei metaloproteinazelor (MMP) în MEC în sintonie cu majorarea markerilor de degradare a colagenului fibrilar de tip I (TINP) și a colagenului de tip III (TIIINP) cu 49-56%. MMP-8 a excelat prin cea mai notabilă elevare, cu 88%, iar incrementul MMP-2, MMP-3 și MMP-9 s-a notat la cote cuprinse între 29-41%. Pe fundalul creșterii metaloproteinazelor MEC s-a urmărit deprecierea neînsemnată a markerilor de sinteză a colagenului de tip I și III cu până la 31%.

Remodelarea miocardului evoluează în asociere cu activarea neuroendocrină la nivelul miocardului și creierului, triggerul acesteia fiind insuficiența circulatorie. Conținutul seric al NT-Pro-BNP este multiplu crescut la pacienții cu NSTEMI, iar concentrația

Tabelul 6

Conținutul seric al markerilor hemostazei

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|--------------------|-------------|------------|---------|--------|
| MF, mg/ml | 4,7±0,8 | 9,5±1,3 | +102% | <0,001 |
| D-dimerii, mg/ml | 0,29±0,05 | 0,41±0,08 | +41% | <0,001 |
| Proteina C, % | 85,4±10 | 59,4±7,6 | -30% | <0,001 |
| Proteina S, % | 88,1±9,9 | 47,7±6,4 | -46% | <0,001 |
| Antitrombin III, % | 92,6±11 | 73,4±6,3 | -22% | <0,001 |
| AP, u/ml | 11,4±2,7 | 6,6±1,8 | -42% | <0,001 |
| PAI, u/ml | 2,8±0,4 | 4,1±0,7 | +46% | <0,001 |

Tabelul 7

Conținutul seric al markerilor remodelării miocardului și MEC

| Marker | Lot control | Lot NSTEMI | Devieri | p |
|----------------------|-------------|------------|---------|--------|
| Galectina 3, ng/ml | 4,9±0,7 | 8,2±1,1 | +67% | <0,001 |
| PINP, ng/ml | 36,7±5,6 | 25,2±4,1 | -31% | <0,001 |
| PIIINP, μg/L | 5,14±0,6 | 3,91±0,8 | -25% | <0,001 |
| TINP, ng/ml | 26,8±4,2 | 41,9±6,7 | +56% | <0,001 |
| TIIINP, μg/L | 8,8±1,3 | 13,1±2,2 | +49% | <0,001 |
| Cardiotrofina, pg/ml | 64,7±10,2 | 97,8±12,8 | +51% | <0,001 |
| MMP-2, ng/ml | 2,9±0,4 | 4,1±0,7 | +41% | <0,001 |
| MMP-3, ng/ml | 1,7±0,3 | 2,2±0,6 | +29% | <0,05 |
| MMP-8, ng/ml | 28,87±4,65 | 54,20±7,62 | +88% | <0,001 |
| MMP-9, ng/ml | 14,3±3,6 | 20,2±4,8 | +41% | <0,001 |
| NT-Pro-BNP, pg/ml | 147,8±21,2 | 524,3±79,8 | +256% | <0,001 |
| Copeptina, pmol/L | 19,5±4,15 | 30,4±5,21 | +56% | <0,001 |

copeptinei, peptidă din 39 de aminoacizi derivată de la capătul C-terminal al pre-pro-hormonului argininei vasopresinei, survolează nivelul control cu 56%.

Discuții

Cercetarea realizată a pilotat explorarea complexă a panoului multi-marker din 55 de markeri morfofuncționali (n=2) și biochimici (n=53), aplicat la pacienții cu NSTEMI în propensiunea de a evidenția repere patogenetice inedite, precum și markeri cu valoare predictivă asupra diagnosticului NSTEMI. Astfel, la 87 de pacienți cu NSTEMI supuși revascularizării primare în Institutul de cardiologie și Spitalul polivalent Nova-Med s-a determinat nivelul circulant de admitere a markerilor iminenți proceselor patologice lider în dishomeostazia circulatorie: inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, afectarea hemostazei, remodelarea miocardului și a matricei extracelulare.

Dincolo de faptul că datele obținute indică cu certitudine *per* ansamblu asupra rolului acestor procese patologice în evoluția NSTEMI, valoarea conceptuală reală a studiului consolidată în cadrul analizei panoului multi-marker se impune prin justificarea relevanței diagnostice a unor markeri care reflectă entități patogenetice deosebite. Astfel, în spectrul modificărilor inteligibile a markerilor inflamației prezintă interes elevarea cu 156% a MPO, nu prin gradul incrementului, dar prin faptul că acest marker pro-inflamator derivă din neutrofile, care deja de la debutul necrozei miocardului infiltrează zona acestuia și asigură în mod concludent expansiunea necrozei prin fenomenul de NEToză [5]. Astfel, fiind un marker specific pentru neutrofile, nivelul de elevare a MPO semnifică anvergura NETozei și poate fi apreciat drept un predictor al necrozei miocardului. Potențialul alterativ al conținutului polimorfonucelarelor infiltrate în miocard este dovedit chiar în episoade scurte de ischemie-reperfuție [6]. În plus, formarea capcanei NETozei se remarcă și prin eliberarea din neutrofile a MMP-8, iar în studiul nostru acest marker a avut cea mai concludentă elevare (+88%) față de control, comparativ cu alte metaloproteineaze, cum ar fi MMP-2, MMP-3 și MMP-9. Prin urmare, estimarea MPO și MMP-8 elucidează nu numai ponderea patogenetică a NETozei, dar aduce și sufragii notabile asupra diagnosticului de NSTEMI și, respectiv, asupra riscului de expansiune a zonei de necroză în detrimentul evoluției post-infarkt a pacientului.

Pasajul transendotelial al neutrofilelor în zona de necroză a miocardului este facilitat de selectine (E, L, P) și integrine. Conținutul seric al selectinei E a fost majorat cu 53% și această evidență vine în acord cu modificările MPO și MMP-8. Remarcabil, că rezultatele trialului SELECT-ACS în care s-a evaluat efectul Inclacumabului, antagonistului specific al selectinei P (molecula de

adeziune a leucocitelor), asupra evoluției NSTEMI au stabilit reducerea nivelului troponinelor, care evident este consecința reducerii zonei de necroză [7].

Prin urmare, MPO ca un marker specific al NETozei poate fi decantat din setul markerilor inflamației ca un predictor al diagnosticului și prognosticului NSTEMI și o țintă terapeutică importantă [8]. M.Ali et al (2016) au demonstrat într-un studiu experimental că inhibiția MPO a redus zona necrozei miocardului și a ameliorat remodelarea funcțională și structurală a cordului [9].

Exegeza markerilor stresului oxidativ explorați nu permite segregarea unui marker, similar MPO, care să exceleze printr-o entitate patogenetică cu adeziune strânsă la NSTEMI și să câștige sufragiile de predictor de diagnostic și/sau prognostic.

În spectrul markerilor morfofuncționali și biochimici apreciați ai leziunii și disfuncției endoteliale PhA2, Ang 2 și FE marchează entități patogenetice coerente, dat fiind faptul că reflectă: (1) activitatea inflamatorie a intimei arterelor coronariene susținută de macrofage iminentă fosfolipazei A2 ce conduce la disfuncția endotelială [10]; (2) remodelarea negativă a coronarelor, inclusiv la nivelul microcirculației proprii Ang 2 [11] și (3) leziunea endoteliocitelor care rezultă în circulația FE (microparticulelor sau epavelor endoteliale) ce posedă un puternic efect protrombotic [12]. Plauzibil de admis, că la conotația asumării unei valori diagnostice privind NSTEMI acești 3 markeri trebuie să fie estimați împreună odată ce marchează un proces patologic comun și, deci, un mecanism solitar, iar puterea predicției ar avea la bază elevarea acestora în diapazonul estimat de noi, 76-94%.

În plus, modificarea acestor 3 markeri la noima activării proceselor protrombotice pe fundalul disfuncției endoteliale are tangență strânsă cu afectarea hemostazei decelată, iar monomerii de fibrină care au excelat prin creșterea mai mult ca dublă pot fi un predictor al paternului protrombotic al dereglării microcirculației coronariene. MF se estimează drept un predictor al riscului MACE la distanță la pacienții cu insuficiență cardiacă [13]. Spre deosebire de D-dimerii, elevarea cărora depinde de activitatea sistemului de fibrinoliză, MF indică asupra dezechilibrului sistemului coagulant/anticoagulant și astfel sunt un marker mai fidel al afectării hemostazei.

În final, diagnosticul NSTEMI se bazează la ora actuală pe estimarea troponinelor, ca marker al leziunii necrotice a cardiomiocitelor. Totodată, pacienții cu NSTEMI au avut în studiul nostru un nivel seric al cMyBP-C de 8,38 mai mare comparativ cu markerul control. Această proteină ce leagă miozina cardiacă este un marker fidel al integrității cardiomiocitelor și este sechestrată în sânge chiar la injurii minimale ale miocardului [14, 15]. Prin urmare, cMyBP-C poate fi

apreciat drept un marker cu valoarea predictivă asupra NSTEMI, semnificația acestuia fiind în special notabilă în cazurile de triaj defectuos, când troponinele la admitere nu depășesc percentila 99. Important de menționat în acest context, că S.Panotopoulos et al (2022) consideră cNyBP-C drept un „marker nou” al infarctului miocardic acut, util în diferențierea NSTEMI sau STEMI față de angina instabilă [16].

Nivelurile elevate de H-FABP și cistatina C decelate de noi la pacienții cu NSTEMI sunt inteligibile, iar Ghidul SEC de gestionare a pacientului cu NSTEMI recomandă aplicarea complementară a acestor markeri la testul troponinelor în diagnosticul biochimic. Markerul cMyBP-C poate fi și el un congener diagnostic fidel.

Concluzie

Aplicarea și analiza panoului multi-marker la pacienții cu NSTEMI a evidențiat markeri care semnifică entități patogenetice inedite și care pot sub acest aspect avea valoare diagnostică:

- MPO ca marker al NETozei și al riscului de expansiune a zonei de necroză;
- PhA2, Ang 2, FE și MF ca markeri ai leziunilor și disfuncției endoteliale, precum și ai paternului trombotic al dereglării microcirculației coronariene;
- cMyBP-C ca marker al injurii necrotice a miocardului.

Bibliografie

1. Alzuhairi KS, Sogaard P, Ravkilde J. et al. Long-term prognosis of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction according to coronary arteries atherosclerosis extent on coronary angiography: a historical cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(279). <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0710-3>.
2. Chang SS, Lu CR, Lu Cr et al. Prognosis between ST-elevation and ST-elevation myocardial infarction in older adult patients. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:749072. Doi: 10.3389/fevm.2021.749072.
3. Ayad SW, El Zawawy TH, Lotfy MI et al. Incidence and impact of totally occluded culprit coronary artery in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction acute coronary syndrome. *Egypt Heart J*, 2021, 73(36). <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00160-x>.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2021, 42(14): 1289–1367. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
5. Zhen C, Hailin Z, Lingzhi W et al. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms. *Inflammation*, 2020, 43(6):2021-2032.
6. Shah M, Yellon DM, Davidson SM. The Role of Extracellular DNA and Histones in Ischaemia-Reperfusion Injury of the Myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34:123–131. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06946-6>.
7. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SS et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013,61:2048–55.
8. Rizo-Tellez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. *Antioxidants*, 2022, 11:2302. Doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11112302>.
9. Ali M, Pulli B, Courties G. Myeloperoxidase Inhibition Improves Ventricular Function and Remodeling After Experimental Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7):633-643.
10. Zhang, H., Gao, Y., Wu, D. et al. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20:295. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01580-4>.
11. Skowerski T, Nabradalik K, Lwiendacz H et al. Angiopietin-2 as a biomarker of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with or without type 2 diabetes. *Arch Med Sci*, 2022, 18(3): 624–631. Doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89201>.
12. Abbas M, Jesel L, Auger C et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity. *Circulation*, 2017, 135:280-296. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513>.
13. Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y et al. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure. *IJC Heart and Vasculature*, 2021, 32: 100697. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100697>.
14. Abdula MN, Hashim RD. Role of cmybp-c in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Biochemical and Cellular Archives*, 2020, 20(1):1271-1273. Doi: 10.35124/bca.2020.20.1.1271.
15. Sadayappan S. Cardiac myosin binding protein-C: a potential early-stage, cardiac-specific biomarker of ischemia-reperfusion injury. *Biomark Med*, 2012, 6(1):69-72. Doi: 10.2217/bmm.11.100.
16. Panotopoulos C, Magiorkins E, Spyrtantis A, Kotsiri I. Cardiac Myosin-Binding Protein C as a New Biomarker in the Diagnosis of Myocardial Infarction. *J of Advances in Medicine and Medical Research*, 2022, 34(23):446-453. DOI:10.9734/jammr/2022/v34i234881.

Acest studiu face parte din Programul de Stat (2020-2023) „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microcirculatorie” cu cifrul nr.20.80009.8007.10.