

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: 616.132.2-005-07: 616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.01>

PREDICȚIA COMPLICAȚIILOR MAJORE LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC CU ȘI FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST: DE LA MARKERI CLASICI LA MARKERI CONTEMPORANI ÎN ESTIMAREA DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea markerilor clasici și noi ai dereglării microcirculației coronariene (DMC) care au valoare predictivă asupra riscului evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

Material și metode. Cercetarea a inclus analiza retrospectivă a unui studiu observațional prospectiv realizat pe 600 de pacienți, divizați în 4 loturi câte 80 de pacienți (STEMI+MACE; STEMI-MACE; NSTEMI+MACE; NSTEMI-MACE) la care în sângele recoltat la ziua a 5-cea după angioplastie s-a determinat nivelul circulant al 16 markeri ce au referire la DMC la conotația estimării disfuncției endoteliale și a hemostazei: 8 markeri clasici (hsCRP, IL-6, TNF- α , IL-10, mieloperoxidaza, NO, angiopoietina 2, monomerii de fibrină) și 8 markeri noi (neopterină, endocanul, sindecanul 1, L-Arginina/ADMA, Ang 1-7/Ang II, microparticulele endoteliale, microparticulele plachetare, von Willebrand/ADAMTS13). Pentru aprecierea predicției MACE (decesul cardiac, re-infarctul, accidentul vascular cerebral) la distanța de 1 an s-a apreciat riscul relativ al markerilor care au avut diferențe semnificative la pacienții cu MACE versus fără MACE în ambele loturi (STEMI și NSTEMI). Lotul de control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase.

Rezultate. Rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 1 an a fost similară, 29% și, respectiv, 28%. Toți markerii disfuncției endoteliale explorați au avut devieri semnificative față de control. Din aceștia însă numai 4 markeri s-au impus prin valori semnificativ diferite la pacienții (STEMI și NSTEMI) cu MACE vs fără MACE: neopterină, endocanul, L-Arginina/ADMA și Ang 1-7/Ang II. Remarcabilă că toți cei 3 markeri ai hemostazei explorați au avut niveluri circulante la pacienții ce au dezvoltat MACE semnificativ peste lotul pacienților fără MACE, care depășeau semnificativ markerul control. Estimarea riscului relativ a permis jalonarea în descreșterea a markerilor privind predicția MACE: von Willebrand/ADAMTS13, microparticulele plachetare, monomerii de fibrină, endocanul, neopterină, Ang 1-7/Ang II, L-Arginina/ADAMTS13.

Concluzii. 1. Disfuncția endotelială și periclitarea hemostazei sunt repere fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene care influențează riscul MACE, iar așa markeri noi cum ar fi raportul von Willebrand/ADAMTS13, microparticulele plachetare, endocanul, raportul Ang 1-7/Ang II și L/Arginină/ADMA au valoare predictivă notabilă asupra MACE.

2. Întrucât DMC poate fi un mecanism cheie al ischemiei cordului și în boala coronariană cronică non-obstructivă (<50%) evaluarea acesteia, inclusiv prin predictorii identificați, are conotații diagnostice și prognostice concludente.

Cuvinte-cheie: STEMI, NSTEMI, MACE, markeri clasici, markeri noi, predictorii

Резюме. Прогноз мажорных осложнений у больных с инфарктом миокарда с и без подъема сегмента ST: от классических к новым маркерам оценки нарушения коронарной микроциркуляции.

Цель. Выявление классических и новых маркеров нарушения коронарной микроциркуляции, имеющих предиктивную значимость в отношении MACE у больных с ОИМспСТ и ОИМбпСТ.

Материал и методы. Был проделан ретроспективный анализ проспективного обсервационного исследования, проведенного на 600 пациентах, из которых были составлены 4 группы по 80 пациентов в каждой (ОИМспСТ+MACE; ОИМспСТ-MACE; ОИМбпСТ+MACE; ОИМбпСТ-MACE), у которых в крови взятой на 5-е сутки после ангиопластики определяли циркулирующий уровень 16 маркеров, относящихся к НКМ в контексте отражения дисфункции эндотелия и гемостаза: 8 классических (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, миелопероксидаза, NO, ангиопоэтин 2, мономеры фибрина) и 8 новых маркеров (неоптерин, эндокан, синдекан 1, L-аргинин/ADMA, Ang 1-7/Ang II, эндотелиальные микрочастицы, микрочастицы тромбоцитов, фон Виллебранд/ADAMTS13). Для выявления предикторов MACE (сердечная смерть, повторный инфаркт, инсульт) на расстоянии 1 года определили

величину относительного риска маркеров, имеющих достоверные различия у пациентов с MACE vs без MACE в обеих группах (ОИМспСТ и ОИМбпСТ). Контрольную группу составили 40 практически здоровых людей.

Результаты. Частота MACE у пациентов с ОИМпСТ и ОИМбпСТ через 1 год была одинаковой: 29% и 28% соответственно. Все исследованные маркеры эндотелиальной дисфункции имели значительные отклонения от контроля. Однако из них только 4 маркера имели достоверно разные значения у пациентов (ОИМпСТ и ОИМбпСТ) с MACE vs без: неоптерин, эндокан, L-аргинин/ADMA и Ang 1-7/Ang II. Примечательно, что все 3 исследуемые маркера гемостаза имели у пациентов, развивших MACE, циркулирующие уровни достоверно выше, чем в группе пациентов без MACE, у которых они также превышали контрольное значение. Оценка относительного риска позволила определить маркеры прогнозирования MACE, имеющие следующую по убыванию распределение: фон Виллебранд/ADAMTS13, микрочастицы тромбоцитов, мономеры фибрина, эндокан, неоптерин, Ang 1-7/Ang II, L-аргинин/ADAMTS13.

Выводы. 1. Эндотелиальная дисфункция и нарушение гемостаза являются патофизиологическими предпосылками НКМ, влияющего на риск MACE, и, новые маркеры, такие как Виллебранд/ADAMTS13, микрочастицы тромбоцитов, эндокан, Ang 1-7/Ang II и L-аргинин/ADMA имеют прогностическую ценность в отношении MACE.

2. Поскольку НКМ может быть важным механизмом ишемии миокарда и при хронической необструктивной ишемической болезни сердца (<50%), его оценка, в том числе через выявленные предикторы, имеет диагностическую и прогностическую значимость.

Ключевые слова: ОИМспСТ, ОИМбпСТ, MACE, классические маркеры, новые маркеры, предикторы.

Summary. MACE prediction in patients with STEMI and NSTEMI: from classic to novel markers in the estimation of coronary microcirculation disorder.

Aim. Evaluation of classic and novel markers of coronary microcirculatory disorder (CMD) which have a predictive value on the risk of major cardiovascular event (MACE) in patients with STEMI and NSTEMI.

Material and methods. The research included the retrospective analysis of a prospective observational study carried out on 600 patients, of which have been formed equal 4 groups of 80 patients (STEMI+MACE; STEMI-MACE; NSTEMI+MACE; NSTEMI-MACE) in which the collected blood on the 5-th day after angioplasty, the circulating level of 16 markers referring to CMD in the field of estimating endothelial dysfunction and hemostasis was determined: 8 classic markers (hsCRP, IL-6, TNF- α , IL-10, myeloperoxidase, NO, angiopoietin 2, fibrin monomers) and 8 new markers (neopterin, endocan, syndecan 1, L-Arginine/ADMA, Ang 1-7/Ang II, endothelial microparticles, platelet microparticles, von Willebrand/ADAMTS13). In order to assess the prediction of MACE (cardiac death, re-infarction, stroke) at 1-st year, the relative risk of markers that had significant differences in patients with MACE versus without MACE in both groups (STEMI and NSTEMI) was assessed. The control group consisted of 40 apparently healthy people.

Results. The MACE rate in STEMI and NSTEMI patients at 1 year was similar, 29% and 28%, respectively. All markers of endothelial dysfunction explored had significant deviations from control. Of these, however, only 4 markers had significant different values in patients (STEMI and NSTEMI) with MACE vs without MACE: neopterin, endocan, L-Arginine/ADMA and Ang 1-7/Ang II. Remarkably, all 3 markers of hemostasis explored had circulating levels in patients who developed MACE significantly higher than patients without MACE, which significantly exceeded the control marker. The assessment of the relative risk value has allowed the delineation of markers regarding the prediction of MACE such as: von Willebrand/ADAMTS13, platelet microparticles, fibrin monomers, endocan, neopterin, Ang 1-7/Ang II, L-Arginine/ADAMTS13.

Conclusions. 1. Endothelial dysfunction and compromised hemostasis are pathophysiological pillars of CMD which influences the MACE risk, and thus new markers such as von Willebrand/ADAMTS13 ratio, platelet microparticles, endocan, the ratio Ang 1-7/Ang II and L/Arginine/ADMA have notable predictive value on MACE.

2. Since CMD may be a key mechanism of cardiac ischemia in chronic non-obstructive coronary artery disease (<50%) its evaluation, including through the identified predictors, has a conclusive diagnostic and prognostic relevance.

Key words: STEMI, NSTEMI, MACE, classic markers, new markers, predictors.

Introducere.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu (STEMI) sau fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) impune 2 ținte cheie: revascularizarea la timp a arterei coronariene „culprit” și terapia farmacologică post-infarct în vederea ameliorării evoluției insuficienței cardiace, precum și prevenirii evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanță, în primul rând a decesului cardiac, cu precădere în primele 12 luni. Elucidarea mecanismelor MACE și identificarea markerilor ce reflectă veritabil entitatea lor fiziopatologică reprezintă un suport important de predicție a prognozei și optimizare a terapiei post-infarct a pacientului cu STEMI sau NSTEMI. De menționat în acest context că, deși zona necrozei în STEMI declanșat de obstrucția totală a arterei coronare este mult mai mare comparativ cu suprafața miocardului subendocardic necrotizat în cadrul evoluției NSTEMI pe fundalul stenozei arterei coronare >75%, incidența în primele 12 luni a decesului cardiac, precum și a altor componente ale MACE (eg, re-infarctul, accidentul vascular cerebral, rata respitalizării, angina pectorală instabilă) este similară. Pe de altă parte aplicarea angioplastiei asigură în măsură egală calitatea revascularizării

miocardului atât în STEMI, cât și NSTEMI, dar paternul fiziopatologic al remodelării post-infarct a miocardului este diferit și excelează în STEMI printr-o suprafață de scleroză mult mai mare. Astfel, nici gradul de reperfuzie a miocardului ca, nici suprafața zonei de necroză și caracterul remodelării nu pot fi factori care să explice incidența MACE în NSTEMI la nivelul STEMI. În plus, profilul comorbidităților care pot influența notabil prognosticul post-infarct al pacienților cu STEMI și NSTEMI este același, potrivit diferitor cercetări efectuate în acest sens: vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia.

Prin urmare, este inteligibilă întrebarea și conceptual importantă abordarea privind factorul care poate influența concludent riscul MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI, iar diferența valorii markerilor care reflectă entitatea lui fiziopatologică la pacienții cu și fără MACE trebuie să justifice valoare predictivă a acestora.

Oricare exegeză în acest aspect, ce exonerează în plan conceptual rolul zonei de necroză, revascularizarea prin angioplastie și caracterul remodelării post-infarct a miocardului rezultă în evidențierea aportului patogenetic al dereglării

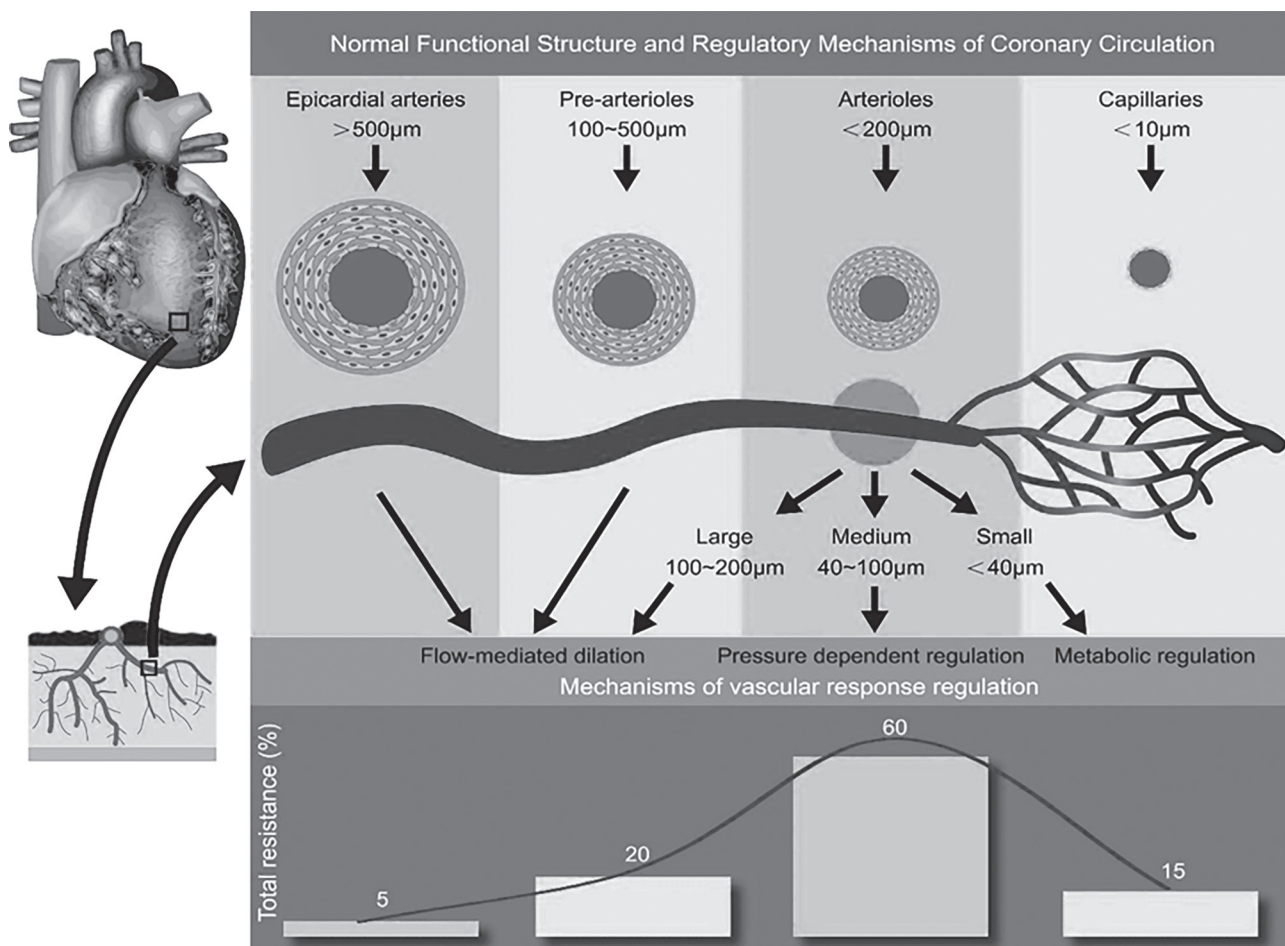


Figura 1. Arhitectura sinoptică a sistemului coronarian microcirculator (1).

microcirculației coronariene (DMC). Microcirculația coronariană concepe bazinul format din prearteriole (<500 mkm) – arteriole (<200 mkm) – capilare (<10 mkm) și determină nivelul major al rezistenței de perfuzie a miocardului (fig.1).

Este evident că după revascularizarea arterei „culprit” calitatea microcirculației coronariene este responsabilă de perfuzia miocardului, iar periclitarea ei este detrimentală la conotația evoluției post-infarct și riscul MACE. Dacă arteriolele cu calibrul 10-40 mkm asigură perfuzia miocardului predilect prin intermediul mecanismul reglării metabolice (ie, sub acțiunea adenozei, bradikininei, epoxicozatrienelor), atunci arteriolele medii (40-100 mkm) sunt angrenate în exercițiul coronarodilatării prin intermediul eliberării constitutive a oxidului nitric (NO). Acest segment este în deosebi însemnat prin faptul că reprezintă nivelul maximal al rezistenței prin raportul capacității lor contractile și calibrul bazal, și este strâns dependent de fezabilitatea funcțională a endoteliului vascular [1]. Totodată, stenoza arterei coronariene mari (epicardice) iminentă STEMI și NSTEMI determină micșorarea stresului hemodinamic (shear-stress) în raport direct cu gradul stenozei, iar aceasta conduce la declinul expresiei enzimei endoteliale de sinteză a NO (NOSe) și progresarea aterogenității și remodelării coronariene [2]. Plauzibilitatea implicării DMC în evoluția post-infarct a complicațiilor cardiace este consolidată și prin faptul că segmentul microcirculator este în cel mai pronunțat mod expus la stresul mecanic miocardic diastolic subendocardic și, totodată, la citokinele pro-inflamatoare eliberate de stratul endocardic al cordului aflat în vecinătate. Capacitatea implicării endoteliocitelor endocardului cardiac în răspunsul inflamator care asociază evoluția post-infarct este mai mare comparativ ce cea a cardiomiocitelor și miocitelor netede coronariene.

Astfel, markerii cu valoare estimativă asupra DMC ar putea fi o posibilitate autentică de predicție a riscului MACE și, respectiv, de corectare adecvată a tratamentului post-infarct. Aprecierea exactă a gradului DMC poate fi realizată doar prin aplicarea probelor instrumentale invazive și non-invazive, care sunt sofisticate, dificile din punct de vedere tehnico-metodologic și disponibile numai unui număr mic de centre de cateterizare cardiacă: rezonanța magnetică nucleară, tomografia cardiacă cu emisie de proton, angiocoronarografia cantitativă, etc. Respectiv, markerii circulanți ai DMC câștigă mult în fața markerilor instrumentali prin simplitatea determinării, posibilității aprecierii repetate la distanță și cost.

Experiența noastră de evaluare și utilizare a panoului multi-marker cu scop diagnostic și prognostic la pacienții cu STEMI și NSTEMI s-a

coagulat pe parcursul a peste 10 ani și la ora actuală avem în palmares peste 60 de markeri circulanți explorați ce reflectă mecanisme patogenetice importante, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, hemostaza, netoza, disbioza, remodelarea miocardului, etc [3, 4, 5].

Strategia multi-marker în evaluarea și prognozarea diferitor maladii, inclusiv cardiovasculare, a fost implementată circa 15 ani în urmă și până în prezent panoul este în continuare completare, fapt ce demonstrează fezabilitatea de utilizare a acesteia. Vizavi de evaluarea DMC este inteligibilă aprecierea predilectă a markerilor ce reflectă disfuncția endotelială și mecanismele plauzibile de afectare a producției NO, în special la nivelul arteriolelor medii (40-100 mkm), precum și estimarea hemostazei în sensul formării microtrombilor în special la nivelul arteriolelor mici (10-40 mkm).

Relatări recente aduc al apel semnificația fiziopatologică unor markeri noi privind contiguitatea lor cu DMC și care merită să fie estimați la conotația aprecierii relației lor cu riscul MACE și valorii predictive inerente la pacienții cu STEMI și NSTEMI, cum ar fi [6, 7, 8, 9, 10]:

◆ Privind disfuncția endotelială:

● L-arginina/ADMA(dimetil-arginina asimetrică); Ang 1-7/Ang II; microparticulele endoteliale (MPE); endocanul, neopterină, sindecanele (1 și 4), etc.

◆ Privind dereglarea hemostazei:

● Microparticulele plachetare (MP), trombospondina și raportul von Willebrand/ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13).

Analiza acestor markeri noi în asociere cu markerii clasici la pacienții cu STEMI și NSTEMI poate să consolideze repere fiziopatologice importante privind interfața patogenetică a MACE *imprimis* la noima DCM, iar pe de altă parte să identifice predictorii fezabili.

Astfel, **scopul cercetării** a constat în:

Identificarea predictorilor MACE la distanța de 1 an la pacienții cu STEMI și NSTEMI prin evaluarea markerilor clasici și noi ai disfuncției endoteliale și hemostazei iminentei prezumtiv dereglării microcirculației coronariene.

Material și metode.

Cercetarea reprezintă analiza retrospectivă a unui studiu observațional prospectiv care a înrolat 300 de pacienți cu STEMI și 300 de pacienți cu NSTEMI, supuși revascularizării prin angioplastie și la care sângele a fost recoltat pentru estimări biochimice la admitere și la ziua a 5-ea de evoluție post-infarct.

Conform scopului au fost formate 4 loturi egale de pacienți care să fie omogene conform vârstei și spectrului de comorbidități (tabelul 1):

Lotul 1 – 80 de pacienți cu STEMI care au avut MACE la distanța de 1 an.

Lotul 2 – 80 de pacienți cu STEMI care n-au avut MACE.

Lotul 3 – 80 de pacienți cu NSTEMI care au avut MACE la distanța de 1 an.

Lotul 4 – 80 de pacienți cu NSTEMI care n-au avut MACE.

Rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost apreciată la distanța de 1 an prin determinarea numărului de decese cardiace, re-infarcturi și accident vasculare cerebrale.

Pentru fiecare lot au fost analizați aceiași markeri determinați în sânge la ziua a 5-ea de evoluție post-infarct, când răspunsul inflamator este în declin și excelează prin expresia macrofagelor anti-inflamatoare (M2) pentru a obține o precondiție maxim similară, în sensul că zona de necroză a miocardului mai mare la pacienții cu STEMI consemnează și un răspuns inflamator mai pronunțat, iar inflamația are un rol cheie în disfuncția endotelială și a hemostazei.

Prin metoda ELISA și flow-cytometry au fost determinați în sânge markerii noi și clasici, care potrivit conceptului fiziopatologic, cât și experienței noastre, au referire inteligibilă la disfuncția endotelială, hemostazei și, respectiv, la DMC (tabelul 2).

Lotul control a fost format din 40 de persoane aparent sănătoase, la care s-au determinat toți acești

16 markeri și care s-au comparat markerii loturilor respective.

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

Pentru identificarea predictorilor MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost determinat riscul relativ al markerilor din loturile cu MACE care au avut deviații semnificative față de markerii din loturile fără MACE. De asemenea s-a estimat gradul de corelare între markeri prin intermediul coeficientului r-Pearson.

Rezultate.

De menționat că rata MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni a evoluției post-infarct a fost similară: 29% (87 de pacienți) și, respectiv, 27% (81 de pacienți). Remarcabil că rata decesului cardiac a fost în lotul cu NSTEMI, neînsemnat, dar superioară lotului cu STEMI: 21% (63 pacienți) vs 20% (60 de pacienți).

Nivelurile circulante ale markerilor leziunii și disfuncției endoteliale sunt prezentate în tabelul 3.

Conținutul seric al citokinelor pro-inflamatoare explorate, hsCRP, IL-6, TNF- α și MPO a fost decelat semnificativ majorat față de control în toate loturile. Totodată, în loturile pacienților cu STEMI sau NSTEMI care au dezvoltat MACE nivelul acestor markeri n-a depășit semnificativ nivelul iminent

Tabelul 1.

Caracteristica generală a loturilor de studii

Indice	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
Vârsta (ani) M \pm SD	64,6 \pm 8	63,9 \pm 9	66,1 \pm 7	67,8 \pm 6
Rata HTA abs.(%)	60 (75)	61 (76,25)	60 (75)	62 (77,5)
Rata DZ abs.(%)	20 (25%)	21 (26,25)	20 (25)	21 (26,25)
Rata dislipidemie abs.(%)	34 (42,5)	36 (45)	34 (42,5)	36 (45)
Gradul de stenoză a arterei „culprit” abs.(%)	100	100	75-90	75-90

Tabelul 2.

Markerii clasici și noi determinați în sânge la a 5-ea zi post-infarct

Markerii clasici (vechi)	Markerii noi
hsCRP	Neopterina
IL-6	Endocanul
TNF- α	Sindecanul 1
IL-10	L-Arginina/ADMA
Mieloperoxidaza (MPO)	Ang 1-7/Ang II
NO	Microparticulele endoteliale (MPE)
Angiopietina 2 (APT 2)	Microparticulele plachetare (MPP)
Monomerii de fibrină (MF)	Willebrand/ADAMTS13 (FvW/ADAMTS13)

Tabelul 3.

Niveluri circulante ale markerilor pacienţilor cu STEMI și NSTEMI

Markeri	Control	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
hsCRP, mg/L	1,4±0,6	7,3±1,6*	8,2±1,9*	7,7±2*	7,9±2*
IL-6, pg/ml	4,4±0,7*	7,1±1,6*	7,9±1,4*	7,2±1,5*	7,6±1,3*
TNF- α , pg/ml	5,6±0,9	9,1±2*	9,4±2*	8,8±2*	9,2±2*
IL-10, pg/ml	7,4±1,3	3,3±0,8*	3,9±0,9*	3,1±0,7*	3,8±0,6*
MPO, U/ml	37,8±4	70,6±11*	75,2±9,8*	71±10*	73,3±10*
NO, μ M/L	69±9	45±6*	41±6*	42±6*	44±6*
Sindecanul 1, ng/ml	112±14	186±20*	197±25*	173±21*	181±23*
MPE (CD144+), Mp/ μ L	179±64	305±86*	321±93*	268±73*	332±98* p<0,05
APT 2, pg/ml	2020±34	4060±40*	4145±43*	3510±38*	4220±45* p<0,05
Neopterină, nM/L	3,7±1,3	10,4±1,5*	14,9±1,7* p<0,05	10,2±1,5*	13,6±1,3* p<0,05
Endocanul, ng/ml	1,4±0,5	2,5±0,8*	3,8±0,9* p<0,05	2,4±0,6*	3,5±0,7* p<0,05
L-Arginina/ADMA	369±44	225±31*	153±25* p<0,05	236±29*	141±21* p<0,05
Ang 1-7/Ang II	0,88±0,1	0,68±0,1*	0,55±0,1* p<0,05	0,69±0,1*	0,51±0,1* p<0,05

Legendă: * – semnificativ vs control; p – semnificația MACE vs -MACE;

pacienţilor fără MACE. Interleukina anti-inflamatoare principală, IL-10, a fost în medie de 2 ori redusă față de markerul control, dar diferențe semnificative între +MACE și -MACE de asemenea nu s-au estimat.

Oxidul nitric, care este indicatorul nativ al fezabilității funcționale a endoteliului vascular, a fost semnificativ depreciat în cele 4 loturi în medie cu 40%, dar pacienții cu MACE n-au avut niveluri mai mari comparativ cu pacienții fără MACE.

Nivelul seric al sindecanului-1, un marker al dezintegrării glicocalixului endotelial, elevează semnificativ la pacienții cu STEMI și NSTEMI cu până la 76% versus control, dar un veritabil decalaj între MACE și -MACE nu s-a apreciat. Leziunea endotelială la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost confirmată și prin majorarea semnificativă a microparticulelor endoteliale cu până la 86%. De remarcat că spre deosebire de pacienții cu STEMI în NSTEMI nivelul MPE a fost semnificativ mai mare în lotul cu MACE cu 23,9%.

Angiopietina 2, un factor de creștere și un marker al angiogenezei a fost, analogic MPE, majorat (de circa 2 ori) la pacienții cu STEMI și NSTEMI, iar la pacienții cu NSTEMI care au dezvoltat MACE acest marker a fost semnificativ peste markerul lotului fără MACE cu 20%.

Neopterină și endocanul sunt markeri care reflectă o interfață patogenetică comună, astfel că sub acțiunea

radicalilor liberi de oxigen eliberați de macrofagele activate marcate de neopterină declanșează eliberarea de endoteliocite a endocanului, proces stimulat de citokinele pro-inflamatoare. Neopterină și endocanul s-au estimat semnificativ peste nivelul control la pacienții cu STEMI și NSTEMI, spectrul incrementului fiind 71-300%. Remarcabilă ca ambii markeri la pacienții cu STEMI sau NSTEMI care au dezvoltat MACE s-au impus prin niveluri circulante semnificativ elevate comparativ cu loturile fără MACE.

Markerii noi explorați, care au tangență strânsă la sistemul endotelial de control al sintezei NO și tonusului vascular bazal, L-Arginina/ADMA și raportul Ang 1-7/Ang II, au fost la pacienții cu STEMI și NSTEMI semnificativ depreciati față de markerii control, diapazonul reculului fiind 42-62%. Mai mult, acești markeri la pacienții care au dezvoltat MACE, atât cu STEMI, cât și cu NSTEMI, au excelat prin valori semnificativ reduse comparativ cu pacienții fără MACE.

Așadar, neopterină, endocanul, L-Arginina/ADMA și raportul Ang 1-7/Ang II sunt markerii care au avut niveluri circulante semnificativ diferite între pacienții cu STEMI sau NSTEMI care au făcut MACE și fără MACE.

Nivelurile circulante ale markerilor perturbării hemostazei la pacienții cu sau fără MACE sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 4.

Markerii hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Markeri	Control	STEMI -MACE	STEMI +MACE	NSTEMI -MACE	NSTEMI +MACE
MF, mg/ml	4,7±0,8	7,6±1,4*	10,2±1,3* p<0,05	7,1±1,2*	10,8±1,3* p<0,05
MPP-CD62P, Mp/μL	154,2±38,6	285,8± 60,6*	379,5± 70,2* p<0,05	298,4± 65,3*	394,6± 75,1* p<0,05
FvW/ ADAMTS13	1,41±1,1	2,38±1,3*	3,44±1,5* p<0,05	2,31±1,4*	3,68±1,6* p<0,05

Legendă: * – semnificativ vs control; p – semnificația MACE vs -MACE;

Nivelul seric al monomerilor de fibrină s-a estimat semnificativ elevat în loturile de studii comparativ cu nivelul control, iar markerul loturilor cu MACE a fost semnificativ superior cu 34% și 52% la pacienții cu STEMI și, respectiv, NSTEMI față de pacienții fără MACE.

Microparticulele plachetare de asemenea au demonstrat un conținut seric semnificativ majorat la pacienții care au dezvoltat MACE în medie cu 32% și în toate loturile acest marker a fost aproape dublu superior nivelului control.

Valoarea absolută a raportului FvW/ADAMTS13 s-a decelat minimală în lotul control (1,41±1,1). La pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI ea s-a majorat semnificativ în toate cele 4 loturi de studii și a atins niveluri maxime la pacienții care au dezvoltat MACE (3,68±1,6 în NSTEMI și 3,44±1,5 în STEMI), acestea fiind, totodată, semnificativ superioare markerilor loturilor fără MACE.

Prin urmare, MF și cei 2 markeri noi ai hemostazei au excelat prin diferențe semnificative la pacienții care au dezvoltat MACE comparativ cu markerii loturilor fără MACE și merită atenție, ca și cei 4 markeri ai disfuncției endoteliale, aprecierea valorii lor predictive asupra riscului MACE și, deci, asupra suportului patogenetic plauzibil al acestuia, DMC. În acest aspect rezultatele manevrelor statistice corespunzătoare au jalonat în ordine descrescândă putere predictivă conform valorii riscului relativ (RR) la pacienții cu STEMI și NSTEMI:

1. Factorul von Willebrand/ADAMTS13

STEMI: 2.94 CI (1.77-4.73; p<0.01). NSTEMI: 2.98 CI (1.79-4.74; p<0.01).

2. MPP:

STEMI: 2.56 CI (1.43-3.96; p<0.01). NSTEMI: 2.59 CI (1.43-3.99; p<0.01).

3. MF:

STEMI: 2.48 CI (1.35-3.89; p<0.01). NSTEMI: 2.50 CI (1.33-3.93; p<0.01).

4. Endocan:

MACE: 2.39 CI (1.31-3.78; p<0.01). NSTEMI: 2.34 CI (1.29-3.67; p<0.01).

5. Neopterină:

MACE: 2.32 CI (1.36-3.94; p<0.05). NSTEMI: 2.27 CI (1.26-3.76; p<0.05).

6. Ang 1-7/Ang II:

ATEMI: 2.22 CI (1.16-3.91; p<0.05). NSTEMI: 2.25 CI (1.18-3.85; p<0.05).

7. L-Arginina/ADMA:

STEMI: 2.08 CI (1.17-3.88; p<0.05). NSTEMI: 2.21 CI (1.19-3.74; p<0.01).

Astfel, se conturează 2 particularități importante:

- Atât la pacienții cu STEMI, cât și cu NSTEMI, markerii hemostazei, FvW/ADAMTS13, MPP și MF s-au impus prin valoarea predictivă superioară asupra riscului MACE la distanța de 12 luni a evoluției post-infarct. În ambele loturi acești predictorii au fost urmați de markerii: endocanul, neopterină, Ang 1-7/Ang II și L-Arginina/ADMA.

- Valoarea riscului relativ al celor 7 markeri asupra evoluției MACE a fost similară pentru pacienții cu STEMI și NSTEMI, fapt ce indică inteligibil în contextul omogenității loturilor aportul patogenetic al unui factor comun, deci DMC.

Corelările efectuate între markerii cu valoarea predictivă asupra MACE demonstrează legături coerente între componentele cheie ale interfeței patogenetice ce conectează disfuncția endotelială și disfuncția hemostazei în geneza DMC.

Astfel, între MPP și MF există o corelare directă robustă: $r=0,851$ ($p<0,001$). Totodată, MF corelează pozitiv cu markerii activării și leziunii endoteliocitelor, endocanul și neopterină: $r=0,823$ ($p<0,001$) și, respectiv, $r=0,848$ ($p<0,001$).

O corelare puternică este decelată între sindecan și neopterină ($r=0,859$; $p<0,001$) și alți markeri ai inflamației (sindecan-hsCRP: $r=0,843$; $p<0,001$ sau sindecan-TNF- α : $r=0,816$; $p<0,001$), fapt ce arată rolul inflamației în eliberarea sindecanului de către endoteliocite.

Remarcabil că între FvW/ADAMTS13 și endocan există o corelare negativă de intensitate înaltă ($r = -0,879$; $p < 0,001$), fapt ce demonstrează că endoteliocitele activate sau lezate de către mediatorii inflamației declanșează atât segregarea endocanului, cât și eliberarea factorului von Willebrand, aceasta din urmă contribuind la creșterea raportului FvW/ADAMTS13.

Important de menționat de asemenea că reducerea raportului Ang 1-7/Ang II s-a asociat cu diminuarea raportului L-Arginină/ADMA, astfel că s-a apreciat o corelare directă puternică: $r = 0,796$; $p < 0,001$.

Discuții.

Scopul acestei cercetări a constat în evaluarea valorii predictive a markerilor clasici și noi vizavi de riscul MACE la distanța de 12 luni la pacienții cu STEMI și NSTEMI din perspectiva admiterii plauzibile a aportului patogenetic cheie al dereglării microcirculației coronariene. La această conotație prima linie a panoului multi-marker aplicat a fost alcătuită din markerii cu adeziune strânsă la leziunea și disfuncția endotelială, precum și la periclitarea hemostazei, elementele fiziopatologice cheie ale afectării microcirculației la nivelul arteriolelor medii (40-100 mkm) și, respectiv, la nivelul arteriolelor mici (10-40 mkm).

Astfel s-a realizat o analiză retrospectivă a caracterului modificării la ziua a 5-ea post-infarct a 16 markeri circulanți (8 clasici și 8 noi) la pacienții cu STEMI și NSTEMI care au dezvoltat sau nu MACE, sugestiile privind valoarea lor predictivă fiind bazată pe estimarea riscului relativ la markerii care în loturile cu MACE au avut diferențe semnificative cu markerii din loturile fără MACE. Disponibilitatea unui număr mare de pacienți a făcut posibilă formarea a 4 loturi omogene câte 80 de pacienți: STEMI+MACE, STEMI-MACE, NSTEMI+MACE și NSTEMI-MACE.

Obiectivul de fond al abordării a fost centrat pe ideea că DCM poate fi un factor cheie în determinarea riscului MACE odată ce rata lor la distanța de 1 an nu diferă între pacienții cu STEMI și NSTEMI, deși în NSTEMI suprafața de necroză a miocardului este concludent mai mică, iar revascularizarea arterei coronare epicardice „culprit” asigură o perfuzie similară la segmentul pre-arteriolar al miocardului. Prin urmare predictorii MACE evidențiați pot pe o parte justifica rolul mecanismelor patogenetice de remodelare detrimentală a microcirculației coronariene, iar pe de altă parte poate fi un suport de corectare adecvată a DMC și a tratamentului post-infarct per ansamblu.

Rata MACE la distanța de 12 luni estimată în cercetarea noastră a atins cote similare la pacienții cu STEMI și NSTEMI: 29 și, respectiv, 28%.

Markerii principali ai inflamației explorați, hsCRP, IL-6, TNF- α și MPO s-au impus prin niveluri circulante semnificativ elevate atât la pacienții cu STEMI, cât și cu NSTEMI, dar diferențe concludente între loturile cu MACE și fără MACE nu au fost decelate. Totuși, inflamația este vizată drept un mecanism de declanșare și susținere, inclusiv în manieră intermediată, a evoluției DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI, fapt ce sugerează necesitatea căutarea altor markeri congeneri [11, 12]. De menționat în acest context că neopterină, un marker al inflamației și stresului oxidativ declanșat de citokinele pro-inflamatoare s-a atestat semnificativ majorată la pacienții cu MACE (STEMI și NSTEMI) față de loturile fără MACE. Într-o cercetare anterioară am demonstrat că neopterină la pacienții cu STEMI este asociată cu reducerea activității ARN-zei plasmatică, iar în NSTEMI declinul ARN-azei se constată în prezența diabetului zaharat [13]. Neopterină a corelat în cercetarea prezentă cu endocanul, markerul leziunii endoteliale, iar valoarea predictivă a acestor markeri privind MACE a fost notabilă atât la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI, riscul relativ fiind apreciat în spectrul 2,27-2,39.

Microparticulele endoteliale circulante, ca un marker al leziunii celulare, au fost elevate în toate cele 4 loturi, dar discrepanța semnificativă între -MACE și MACE s-a stabilit la pacienții cu NSTEMI. Remarcabil că un caracter similar de modificare a fost evidențiat vizavi de angiopietina 2, un marker al angiogenezei, fenomen declanșat pe fundalul leziunii endoteliale (aterosclerotice, oxidative, inflamatorii).

Comun pentru STEMI și NSTEMI a fost periclitarea notabilă a hemostazei. Astfel, conținutul seric al monomerului de fibrină, un marker al activității pro-coagulante a fost semnificativ elevat în toate loturile, iar la pacienții care au dezvoltat MACE markerul a fost semnificativ mai mare față de loturile fără MACE. Prin urmare, statusul protrombotic activat poate fi o interfață patogenetică a DMC la nivelul arteriolelor mici (40-100 mkm) atât în STEMI, cât și NSTEMI. În plus, este importantă din punct de vedere conceptual creșterea raportului FvW/ADAMTS13, fapt ce semnifică nu numai majorarea factorului von Willebrand eliberat de endoteliocitele lezate în contiguitate cu creșterea numărului de MPE și a endocanului, dar și activitatea lui protrombotică înaltă determinată de reducerea ADAMTS13, complexul enzimatic capabil să neutralizeze site-urile FvW de conexiune a receptorilor plachetelor și a integrinelor colagenului subendotelial expus în cadrul dezintegrării structurale a endoteliului coronarian. Prezența în cantități majorate a MPP augmentează mecanismul pro-trombotic și prin

eliberarea factorului tisular. Astfel, acești 3 markeri ai hemostazei au excelat prin puterea predictivă superioară față de MACE, aducând la apel rolul microtrombilor la nivelul arteriolelor coronariene mici, iar paternul trombotic este coroborat justificat la noima DMC [14, 15].

Un marker nou care poate reflecta entitatea unui mecanism patogenetic de afectare atât a reactivității microcirculației coronariene, cât și a hemostazei, este raportul Ang 1-7/Ang II, acesta fiind semnificativ depreciat față de control în toate loturile de studii. Reducerea consemnează carența de Ang 1-7 și/sau excesul de Ang II componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron dar cu efecte opuse vizavi de homeostazia circulatorie. Astfel, Ang 1-7 format din Ang II sub acțiunea ECA2 (enzima de conversie a angiotensinei de tip 2) demonstrează efecte benefice asupra remodelării coronariene și a miocardului: coronarodilatator, anti-inflamator și antioxidant, anti-trombotic și anti-plachetar, anti-fibrotic și anti-apoptotic. Respectiv, este inteligibilă presupunerea că declinul Ang 1-7/Ang II conduce la riscul vasospasmului coronarian la nivelul arteriolelor medii și mari (40-100-400 mkm), precum și la riscul formării microtrombilor la nivelul arteriolelor coronariene mici. Efectele benefice ale Ang 1-7 sunt mediate de receptorii endoteliali MAS, activarea cărora se manifestă prin eliberarea de NO. Sunt relatări, potrivit cărora diminuarea raportului Ang 1-7/Ang II sub 0,60 reprezintă un risc al mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice [16]. În cercetarea noastră valoarea Ang 1-7/Ang II a fost egală în medie cu 0,68 la pacienții cu STEMI și NSTEMI fără MACE, iar în loturile cu MACE – sub 0,55.

Remarcabil, că raportul L-Arginină/ADMA care indică capacitatea sistemului endotelial de producție a oxidului nitric a fost în toate loturile semnificativ redus, fapt ce se corelează cu diminuarea raportului Ang 1-7/Ang II, precum și cu declinul semnificativ al nivelului plasmatic de NO. Markerul L-Arginină/ADMA a avut o predicție, potrivit riscului relativ mai mare decât 2 în STEMI și NSTEMI, vizavi de MACE, deși NO n-a fost decelat cu diferențe între loturile cu MACE și fără MACE.

Diminuarea raportului L-Arginină/ADMA predilect pe contul creșterii nivelului circulant al dimetilargininei asimetrice, care nu asigură formarea NO în ciclul citrulinic, este documentat și în alte cercetări efectuate asupra pacienților cu diferite patologii cardiovasculare [17, 18].

Așadar, datele obținute justifică prin exegeza modificărilor markerilor principali ai disfuncției endoteliale și a hemostazei, precum și potrivit valorii

riscului lor relativ privind MACE, rolul patogenetic al dereglării microcirculației coronariene în evoluția hazardată post-infarct la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Aportul DCM în exacerbară evoluției STEMI, NSTEMI și sindromul coronarian cronic este relatat și de alți autori [19, 20, 21], iar predictorii evidențiați în studiul nostru pot fi utili nu numai în cadrul prognozării incipiente a MACE, dar și un reper de corectare individualizată a tratamentului post-infarct.

Limitarea studiului: lipsa unui algoritm de date instrumentale invazive și non-invazive de evidențiere a DMC la pacienții explorați exonerează ajustarea predictorilor identificați la rezultatele instrumentale.

Concluzii.

1. Disfuncția endotelială și periclitarea hemostazei sunt reperi fiziopatologice ale dereglării microcirculației coronariene care influențează riscul MACE, iar așa markeri noi cum ar fi raportul FvW/ADAMTS13, microparticulele plachetare, endocanul, raportul Ang 1-7/Ang II și L/Arginină/ADMA au valoare predictivă notabilă asupra MACE.

2. Întrucât DMC poate fi un mecanism cheie al ischemiei cordului și în boala coronariană cronică non-obstructivă (<50%) evaluarea acesteia, inclusiv prin predictorii identificați, are conotații diagnostice și prognostice concludente.

Bibliografie.

1. Yang Z, Liu Y, Li Z et al. *Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023, 164, 115011, ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115011>.
2. Takahashi S, Papafaklis M. *Low endothelial shear stress predicts the progression of coronary artery disease with increasing plaque eccentricity: an in vivo natural history study of atherosclerosis in humans*. European Heart Journal. 2012, 33(suppl 1):355. DOI:10.1093/eurheartj/ehs282.
3. Popovici M, Ivanov V, Popovici I et al. *Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: reperi patogenetice și de diagnostic*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 33-40. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.
4. Popovici M, Ivanov V, Popovici I et al. *NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST: semnificații fiziopatologice și markeri circulanți*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 17-23. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.
5. Popovici M, Loffredo L, Ivanov V et al. *Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2023, 1(75): 7-16. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05>.

6. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS et al. *From classic to modern prognostic biomarkers in patients with acute myocardial infarction*. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(16): 9168. doi: 10.3390/ijms23169168.
7. Chakrala T, Prakash R, Valdes C et al. *Circulating Biomarkers in Coronary Microvascular Dysfunction*. *Journal of the American Heart Association*. 2023, 2:e029341. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029341>.
8. Rocco E, Grimaldi MC, maino A et al. *Advances and Challenges in Biomarkers Use for Coronary Microvascular Dysfunction: From Bench to Clinical Practice*. *J Clin Med*. 2022, 11(7): 2055. DOI: 10.3390/jcm11072055.
9. Awuah A, Moore JS, Nesbit MA et al. *A novel algorithm for cardiovascular screening using conjunctival microcirculatory parameters and blood biomarkers*. *Sci Rep*. 2022, 12:6545. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10491-7>.
10. Reardon B, Pasalic L, Favaloro EJ et al. *The intriguing relationships of von Willebrand factor, ADAMTS13 and cardiac disease*. *J Cardiovasc Dev. Dis*. 2021, 8(9), 115. <https://doi.org/10.3390/jcdd8090115>.
11. Anderson RD, Pepine CJ. *The coronary microcirculation in STEMI: the next frontier?* *European Heart Journal*. 2015, 36, 3178–3181. doi:10.1093/eurheartj/ehv495.
12. Vaidya K, Tucker B, Patel S, Ng MKC. *Acute Coronary Syndromes (ACS)—Unravelling Biology to Identify New Therapies—The Microcirculation as a Frontier for New Therapies in ACS*. *Cells*. 2021, 10(9):2188. doi: 10.3390/cells10092188.
13. Ciobanu L, Popovici I, Ivanov V, Cobet V, Ivanov V, Popovici M. *Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI*. *European Heart Journal*. 2020, Volume 41, Issue Supplement 2. ehaa946.1681, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1681>.
14. Vorobeve DA, Ryabov V, Lugacheva JG et al. *Relationships between indicators of prothrombotic activity and coronary microvascular dysfunction in patients with myocardial infarction with obstructive and non-obstructive coronary artery disease*. *BMV Cardiovasc Disord*. 2022, 22:530. doi: 10.1186/s12872-022-02985-z.
15. Kang MG, Koo B-K, Tantry US. *Association between thrombogenicity indices and coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction*. *JACC Basic Transl Sci*. 2021. 6(9–10): 749–761. doi:10.1016/j.jacbts.2021.08.007. eCollection2021Sep-Oct.
16. Wang K, Basu R, Poglitsch M, Bakal JA et al. *Elevated Angiotensin 1–7/Angiotensin II ratio predicts favorable outcomes in patients with heart failure*. *Circulation: Heart Failure*. 2020, 13(7):e006939. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006939>.
17. Yu E, Ruiz-Canela M, Hu FB et al. *Plasma Arginine/Asymmetric Dimethylarginine Ratio and Incidence of Cardiovascular Events: A Case-Cohort Study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017, 102(6):1879–1888. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3569>.
18. Cziraki A, Lenkey Z, Sulyok E et al. *L-Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine pathway and the coronary circulation: translation of basic science results to clinical practice*. *Front Pharmacol*. 2020, 11:569914. doi: 103389/fphar.2020.569914.
19. Canu M, Khouri C, Marliere S et al. *Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis*. *PLOS ONE*. 2021, 17(5):e0268330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268330>.
20. Alam S, Pepine CJ. *Physiology and functional significance of the coronary microcirculation: An overview of its implications in health and disease*. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2024, 40:2024, 100381. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100381>.
22. Zhang W, Singh S, Liu L et al. *Prognostic value of coronary microvascular dysfunction assessed by coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in diabetic patients with chronic coronary syndrome*. *Cardiovasc Diabetol*. 2022, 21: 222. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01653-y>.