MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: *616.132.2-008.6-074-078-036.8(043.2)*

MUNTEANU Mihaela

EVALUAREA MARKERILOR DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE LA PACIENȚII CU STEMI, NSTEMI, BCCno ȘI A PREDICTORILOR DECESULUI

321.03. CARDIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Laboratorul științific Cardiologie Intervențională al IMSP Institutul de Cardiologie

Consultant științific:
Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Susținerea va avea loc la decembrie 2026 la 14:00 în incinta IMSP Institutul de Cardiologie, str. Nicolae Testemițanu 29/1, etajul 1, sala de conferințe, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat, aprobată prin decizia Seminarului științific de profil, Specialitatea Cardiologie al IMSP Institutul de Cardiologie din 26.10.2026 (proces verbal nr.1).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:

Grib Livi, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, **președinte**

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, consultant științific
Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, referent
Mitu Florin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent
Revenco Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent
Vataman Eleonora, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent
Istrati Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, referent

Autor
Munteanu Mihaela, dr. șt. med., cercetător științific superior

© Munteanu Mihaela, 2026

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII....4
CONȚINUTUL TEZEI....8
1. REPERE FIZIOPATOLOGICE PRIVIND PREDICȚIA STEMI ȘI NSTEMI, BCCno ȘI DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE....8
2. MATERIAL ȘI METODE....9
3. PROFILUL CLINICO-EVOLUTIV ȘI OMOGENITATEA LOTURILOR DE STUDII ALE PACIENȚILOR CU STEMI ȘI NSTEMI....11
4. ESTIMAREA PANOULUI MULTIMARKER LA PACIENȚII CU STEMI ȘI NSTEMI, SUPRAVIEȚUITORI VS DECEDAȚI....12
4.1. Evaluarea la internare a panoului multimarker la pacienții cu STEMI....12
4.2. Evaluarea la internare a panoului multimarker la pacienții cu NSTEMI....15
4.3. Evaluarea panoului multimarker la distanța de 24 de ore după angioplastie (impactul reperfuziei în contextul conceptului Heusch) la pacienții cu STEMI și NSTEMI....19
4.4. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie....21
4.5. Predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI prin aplicarea curbei ROC....25
5. PROFILUL CLINIC ȘI PANOUL MULTIMARKER LA ADMITERE AL PACIENȚILOR CU BCCno....32
5.1. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu BCCno....33
5.2. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu BCC nonobstructivă....34
SINTEZA REZULTATELOR....39
CONCLUZII GENERALE....40
RECOMANDĂRI PRACTICE....41
BIBLIOGRAFIE....42
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE în cadrul proiectului postdoctoral....43
ADNOTARE....48
ANNOTATION....49

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) sau fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), forme ale sindromului coronarian acut (SCA), se asociază cu o mortalitate ridicată, contribuind la mortalitatea pacienților cu cardiopatie ischemică și, în general, cu afecțiuni cardiovasculare. Deși rezultatele mai multor studii transversale și prospective indică faptul că, în ultimele decenii, rata mortalității pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni a scăzut cu 36-55%, problema predicției și optimizării tratamentului individualizat postinfarct rămâne o provocare la ora actuală [1, 2]. Evaluarea predictorilor utili ai riscului de deces la pacienții cu STEMI și NSTEMI a oferit, în diferite studii [3, 4], rezultate neuniforme, astfel că nu există încă un algoritm de predicție unanim acceptat. Mecanismele fiziopatologice care ar explica mortalitatea apropiată la pacienții cu STEMI și NSTEMI nu sunt pe deplin clarificate, deși aceste modele biologice de infarct al miocardului au o precondiționare ischemică diferită, iar diferența dintre zonele de necroză este considerabilă. Clarificarea acestei probleme ar contribui la dezvoltarea conceptelor fiziopatologice și la elaborarea unui algoritm care să susțină alegerea tratamentului farmacologic individualizat postinfarct. În acest context, este relevantă analiza rolului leziunii de reperfuzie a miocardului, care, potrivit datelor fiziopatologice obținute în studii fundamentale, reprezintă un factor de extindere a zonei de necroză după restabilirea fluxului coronarian. Conform conceptului expus de Gerd Heusch, aceasta se corelează cu precondiționarea ischemică [5, 6]. Sunt limitate studiile care au cercetat această relație în condiții clinice, la pacienții cu STEMI și NSTEMI, în perioada de reperfuzie ce urmează manevra de angioplastie și care atinge vârful de impact după 24 de ore.

Pe lângă factorii care influențează riscul de deces la pacienții cu STEMI și NSTEMI (de exemplu, vârsta, sexul, HTA, DZ, hipertrofia și fibroza miocardului) și efectele reperfuziei asupra miocardului, dereglarea microcirculației coronariene (DMC) reprezintă un mecanism important, fiind raportată la până la 70% dintre pacienți, cu proporții aproximativ egale origine preprocedurală (adică, până la revascularizare) și postprocedurală (adică, declanșată de microtromboembolie ca o consecință a manevrei de angioplastie). Prin ischemia difuză a miocardului în special în zona subendocardică care rămâne după revascularizare, DMC afectează statusul energetic și funcțional și influențează nefavorabil evoluția postinfarct în privința riscului MACE și a decesului pacienților [7-9].

De menționat că DMC reprezintă un mecanism patogenetic important al episoadelor anginoase și ischemice ale miocardului la pacienții fără obstrucția arterelor mari epicardice (<50%) apreciate ca ANOCA și INOCA la pacienții cu boala coronariană cronică nonobstructivă (BCCno). Mai mult, rata DMC la pacienții cu BCCno este ca și în STEMI și NSTEMI notată până la cota de 70%, fapt ce argumentează interesul crescut în prezent față de DMC ca o țintă diagnostică, prognostică și terapeutică a pacienților cu afecțiuni ischemice ale miocardului. În În Ghidul european din 2024 privind managementul sindroamelor coronariene cronice, DMC este vizată în mod deosebit în contextul acestor ținte, fiind abordate endtype-urile fiziopatologice și subliniată semnificația terapiei individualizate [10]. Diagnosticarea DMC nu se bazează exclusiv pe angiocoronarografia convențională și necesită investigații funcționale neinvazive sau invazive, uneori complexe și costisitoare, precum RMN, tomografia cu emisie de pozitroni și testele cu acetilcolină, VIP și adenozină. Luând în considerare faptul că DMC are o incidență similară în STEMI, NSTEMI și BCCno este de admis că suportul ei fiziopatologic are repere comune, iar posibilitatea de identificarea acestora poate susține elaborarea unui algoritm diagnostic și predictiv util, prin aplicarea strategiei multimarker, o abordare importantă pentru îmbunătățirea evaluării medicale. Într-o metaanaliză amplă, realizată de X. Zhang et al. (2023), privind rezultatele studiilor care au evaluat 216 modele de învățare automată pentru predicția decesului la pacienții cu SCA pe baza indicatorilor clinici, funcționali și metabolici (de exemplu, glicemia, creatinina), autorii au formulat două concluzii: (1) biomarkerii pot contribui la predicția decesului pe termen lung și (2) pot susține identificarea unor ținte terapeutice [11]. Panoul multimarker utilizat la pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno cu scopul de identificare a predictorilor decesului și markerilor cu valoare estimativă asupra DMC trebuie să conțină markerii principali ce reflectă mecanismele

patogenetice implicate, cum ar fi: inflamația, disfuncția endotelială și a hemostazei, NEToza, stresul oxidativ, leziunea celulară, activarea neuroendocrină și remodelarea cardiovasculară. Experiența noastră în aplicarea strategiei multimarker, precum și analiza datelor de literatură configurează semnificația markerilor clasici, dar și potențialul unui set de markeri noi cu perspectivă de estimare concludentă a afecțiunilor cardiovasculare [12]. În acest context sunt de menționat următorii markeri noi: H-FABP (proteina de fixare a acizilor grași în cord), neopterina, neprilizina, endocanul și sindecanele, raportul factorului Willebrand/ADAMTS13 și microveziculele plachetare, zonulina. În mod deosebit se impun markerii NETozei (elastaza neutrofilelor, MMP-8 și mieloperoxidaza), 2 markeri care caracterizează activitatea neuroendocrină: raportul Ang 1-7/Ang II și autoanticorpii activatori îndreptați împotriva receptorilor ETA ai ET-1, exprimați pe celulele musculare netede vasculare și pe cardiomiocite, precum și markerii aterogenității, paraoxonaza-1, HDL-oxi și angiopoietina-2. Studii recente evidențiază prezența autoanticorpilor activatori către receptorii ET-1 și Ang II (adică, ETA și AT1) la pacienții cu diferite afecțiuni cardiovasculare asociate cu un status imun afectat (de exemplu, artrită reumatoidă, lupus, alergie etc), valorile serice ale cărora se corelează cu severitatea perturbării homeostaziei circulatorii.

Pe baza celor prezentate, a fost formulat scopul cercetării:

Evaluarea panoului multimarker aplicat la pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă înaltă a decesului la 12 luni, aprecierea severității leziunii de reperfuzie a miocardului, precum și evidențierea markerilor fezabili în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene.

Obiectivele studiului:

1. Aprecierea ratei decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 12 luni.
2. Evaluarea în lotul pacienților cu STEMI a particularităților panoului multimarker la internare, la supraviețuitori și la pacienții decedați în intervalul de 12 luni.
3. Evaluarea în lotul pacienților cu NSTEMI a particularităților panoului multimarker la internare, la supraviețuitori și la pacienții decedați în intervalul de 12 luni.
4. Identificarea markerilor cu valoare predictivă la internare privind riscul decesului la 12 luni la pacienții cu STEMI și NSTEMI, prin calcularea raportului de șanse și a ariei de sub curba ROC (AUC).
5. Evaluarea comparativă a leziunii de reperfuzie a miocardului la pacienții cu STEMI și NSTEMI (decedați și supraviețuitori) prin estimarea caracterului modificării markerilor la distanța de 24 de ore în contextul conceptului fundamental Heusch.
6. Evaluarea comparativă a particularităților panoului multimarker al pacienților supraviețuitori și decedați cu STEMI și NSTEMI la 7 zile după angioplastie, perioadă care în plan fiziopatologic excelează prin temperarea inflamației și începutul remodelării postinfarct a miocardului.
7. Evaluarea caracterului modificării panoului multimarker la internare la pacienții cu BCCno și identificarea creșterilor și scăderilor celor mai pronunțate ale markerilor față de lotul de control, care, din perspectivă fiziopatologică, pot sugera dereglarea microcirculației coronariene.
8. Elaborarea algoritmului predictorilor decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni, precum și a dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu BCCno cu menirea de optimizare a tratamentului individualizat.

Ipoteza de cercetare:

● Aplicarea panoului multimarker, considerat o componentă importantă în evaluarea neinvazivă a dereglării microcirculației coronariene [13, 14], va permite identificarea markerilor asociați cu DMC și a mecanismelor fiziopatologice corespunzătoare, fiind utilă atunci când posibilitățile de diagnostic instrumental al acesteia la pacienții cu BCCno sunt limitate.

● Complexitatea panoului multimarker determinată de utilizarea markerilor ce reflectă mecanismele patogenetice de bază ale evoluției postinfarct precare va face posibilă evidențierea predictorilor decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese.

Abordarea metodologică se bazează pe metaanalize și studii prospective care subliniază importanța evaluării posibilităților de identificare a dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu SCA și, în special, cu BCCno, la care DMC reprezintă un mecanism patogenetic important al evoluției clinice. Utilizarea panoului multimarker este relevantă din mai multe motive:

- Accesibilitatea mai mare comparativ cu investigațiile instrumentale invazive sau neinvazive.
- Capacitatea de evidențiere a mecanismelor și evenimentelor fiziopatologice responsabile.
- Justificarea prin predictorii apreciați a țintelor terapeutice în contextul optimizării tratamentului individualizat.

Totodată, predicția riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după revascularizare prin utilizarea markerilor evidențiați în cadrul utilizării panoului multimarker extinde posibilitățile de utilizare a acestei abordări pentru evaluarea prognosticului și fundamentarea strategiilor terapeutice din perioada postinfarct. Utilizarea metodelor statistice pentru aprecierea valorii predictive a markerilor, precum analiza curbei ROC și calcularea raportului de șanse, permite evaluarea performanței acestora.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării

Aplicarea panoului multimarker din 44 de markeri clasici și noi pentru identificarea predictorilor decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

În premieră pentru Republica Moldova s-a evaluat semnificația fiziopatologică a markerilor noi: autoanticorpii activatori către receptorii ETA ai ET-1, raportul Ang1-7/Ang II, neprilizina, endocanul și veziculele plachetare, privind evoluția STEMI, NSTEMI și DMC. Evaluarea statusului proaterogen al pacienților cu STEMI, NSTEMI și BCCno prin aprecierea complexă a markerilor: paraoxonaza-1, HDL-oxi și angiopoietina-2. S-a elaborat o metodă precisă de determinare a nivelului sangvin al HDL-oxi, care reflectă capacitatea compromisă a HDL de sechestrare a colesterolului din zona celulelor spumoase cantonate în zona neointimei. Identificarea autoanticorpilor activatori către receptorii ETA ai ET-1 la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI. Date noi privind rolul IL-1β și al receptorilor solubili ai IL-6 (R-IL-6) în răspunsul inflamator la pacienții cu STEMI și NSTEMI, precum și privind predicția decesului. Estimarea toleranței miocardului la ischemie-reperfuzie la pacienții cu STEMI și NSTEMI decedați și supraviețuitori privind conceptul lui Heusch, care vizează legătura dintre severitatea statusului ischemic și toleranța miocardului la reperfuzie apreciat în studii fundamentale. Elaborarea unui algoritm de predicție a DMC la pacienții cu BCCno.

Problema importantă soluționată în domeniul respectiv

Prin aplicarea panoului multimarker au fost evidențiați markerii cu valoare diagnostică potențială pentru dereglarea microcirculației coronariene în BCCno, precum și markerii cu putere predictivă înaltă privind riscul decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după revascularizare, fapt ce permite aprecierea reperelor fiziopatologice cheie și optimizarea tratamentului individualizat.

Semnificația teoretică a rezultatelor

Pe baza analizei modificărilor nivelurilor circulante ale markerilor asociați cu mecanismelor patogenetice cheie ale perturbării homeostaziei circulatorii s-au adus dovezi inedite privind rolul inflamației, disfuncției endoteliale și NETozei în evoluția postinfarct și riscul decesului. A fost identificat aportul dereglării hemostazei primare în evoluția DMC, precum și al creșterii raportului von Willebrand/ADAMTS13 și conținutului seric al microparticulelor plachetare. Conceptul fiziopatologic al activării neuroendocrine la pacienții cu STEMI și NSTEMI a fost completat prin reducerea raportului Ang 1-7/Ang II, creșterea nivelului neprilizinei care se corelează cu declinul Ang 1-7, confirmând capacitatea endopeptidazei de degradare a heptapeptidului. Este demonstrat un mecanism plauzibil al periclitării statusului imun privind riscul decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI manifestat prin prezența autoanticorpilor activatori către receptorii ETA ai ET-1. Este evidențiat un mecanism inedit al aterogenității și impactului acesteia la pacienții cu STEMI și NSTEMI bazat pe elevarea HDL-oxi și

angiopoietinei-2, asociată cu reducerea paraoxonazei-1. A fost observată implicarea disbiozei în evoluția STEMI și NSTEMI, lipopolizaharidele și zonulina fiind markerii asociați.

Rezultatele la pacienții cu STEMI și NSTEMI supuși angioplastiei sunt compatibile cu conceptul lui Heusch privind legătura dintre precondiționarea ischemică și severitatea leziunii miocardului în timpul reperfuziei, evidențiată în primul rând prin creșterea relativă a markerilor leziunii celulare: H-FABP și albumina ischemic modificată. Este confirmat rolul plauzibil al GDF-15 în predicția DMC la pacienții cu BCCno. Creșterea semnificativă a angiopoietinei 2 la pacienții cu BCCno, apreciată ca marker al rigidității arteriolelor coronariene și periclitării reactivității endoteliu dependente și endoteliu independente, ar fi un factor de creștere al rezistenței coronariene la nivelul microcirculator, indicatorul cheie în diagnosticul instrumental al DMC și respectiv un marker diagnostic al acesteia.

Valoarea aplicativă a rezultatelor

● A fost propus un panou format din 5 markeri cu valoare predictivă pentru riscul de decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după angioplastie potrivit valorii AUC din curba ROC (IL-1β, R-IL-6, endocanul, NT-proBNP și MMP), iar atenuarea mecanismelor patogenetice inerente (inflamația, disfuncția endotelială și a hemostazei) prin strategii farmacologice țintite poate susține investigarea tratamentului individualizat (de exemplu, anticorpi monoclonali, gliflozine, agoniști ai receptorului GLP-1, cilostazol).

● A fost evidențiată relevanța markerului H-FABP pentru evaluarea leziunii de reperfuzie a miocardului în contextul conceptului lui Heusch, precum și posibila contribuție a NETozei. Reducerea farmacologică a acestui proces (de exemplu, prin colchicină în faza acută a infarctului) ar putea fi studiată pentru limitarea necrozei miocardice și a riscului de deces la pacienții cu STEMI și NSTEMI.

● A fost propus un panou pentru investigarea DMC la pacienții cu BCCno, ai cărui markeri ar putea contribui și la caracterizarea endotipurilor fiziopatologice și la investigarea tratamentului individualizat: IL-1β, R-IL-6 și Apo-2 ca markeri ai inflamației, disfuncției și rigidității endoteliale; MMP și Willebrand/ADAMTS13 ca markeri ai afectării hemostazei primare; GDF-15 ca marker integral al inflamației, stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și remodelării coronariene.

Aprobarea rezultatelor științifice: Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul comunicărilor științifice, la mai multe forumuri internaționale de specialitate: „Al 61-lea Congres Național de Cardiologie”, 21–24 septembrie 2022, Sinaia, România, în cadrul căruia lucrarea prezentată a fost distinsă cu „Premiul II”; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 25–28 august 2023, Amsterdam, Olanda; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 30 august – 2 septembrie 2024, Londra, Marea Britanie; „Al 63-lea Congres Național de Cardiologie”, 18–21 septembrie 2024, Sinaia, România; Congresul Societății Europene de Cardiologie, organizat împreună cu World Congress of Cardiology, 29 august – 1 septembrie 2025, Madrid, Spania; „Al 64-lea Congres Național de Cardiologie”, 17–20 septembrie 2025, Sinaia, România, în cadrul căruia lucrarea prezentată a fost distinsă cu „Premiul II”; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 28–31 august 2026, München, Germania; „Al 65-lea Congres Național de Cardiologie”, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România, în cadrul căruia participarea științifică a fost apreciată prin acordarea unei diplome.

Rezultatele cercetărilor au fost prezentate și în cadrul saloanelor internaționale de invenții: „Al 49-lea Salon Internațional de Invenții de la Geneva”, 17–21 aprilie 2024, Geneva, Elveția, cu invenția „The circulating endothelial progenitor cells – a predictor of coronary microcirculation disorder and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation”; „Al 50-lea Salon Internațional de Invenții de la Geneva”, 9–13 aprilie 2025, Geneva, Elveția, cu invenția „SR-Co-ATPase circulante: un indicateur de la lésion myocardique due à la reperfusion et du risque de mortalité après une angioplastie coronaire”, distinsă cu „medalia de aur”.

Participarea la manifestările științifice de prestigiu internațional, precum și distincțiile obținute în cadrul congreselor de cardiologie și saloanelor internaționale de invenții confirmă recunoașterea

și relevanța științifică a rezultatelor cercetării, precum și potențialul acestora de aplicare în practica medicală.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele științifice obținute în cadrul cercetării sunt valorificate și utilizate în activitatea de cercetare științifică ulterioară desfășurată în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie și al Spitalului Polivalent „Novamed". Totodată, rezultatele cercetării sunt integrate în elaborarea materialelor didactice utilizate în procesul de instruire și formare profesională în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu".

Cuvinte-cheie: STEMI, NSTEMI, BCC nonobstructivă , panoul multimarker, algoritm de predicție a decesului, markerii diagnostici ai dereglării microcirculației coronariene.

Publicații la tema tezei: Rezultatele cercetărilor efectuate au fost reflectate în 48 de lucrări științifice, inclusiv: o monografie de monoautor; 2 articole în reviste științifice indexate în bazele de date internaționale Web of Science și Scopus; 27 de articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, dintre care un articol în revistă de categoria B+ și 26 de articole în reviste de categoria B; 16 rezumate și lucrări științifice publicate în suplimentele revistelor „European Heart Journal" și „Romanian Journal of Cardiology", în cadrul congreselor și conferințelor științifice naționale și internaționale; 2 invenții prezentate la Saloanele Internaționale de Invenții de la Geneva (2024 și 2025), dintre care una distinsă cu medalia de aur în anul 2025.

1. REPERE FIZIOPATOLOGICE PRIVIND PREDICȚIA STEMI ȘI NSTEMI, BCCno ȘI DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI CORONARIENE

Evoluția postinfarct, în primul rând riscul de MACE și de deces la distanță, după revascularizare) în STEMI și NSTEMI depinde în plan conceptual de mai mulți factori determinanți cum ar fi: (1) calitatea remodelării miocardului ce precedă angioplastia; (2) zona necrozei ischemice a miocardului și zona necrozei cauzată de sindromul de reperfuzie; (3) gradul de restabilire a funcției endoteliale și a hemostazei, activității neuroendocrine și a NETozei la perioada de atenuare a fazei acute a infarctului inerentă expresiei macrofagelor anti-inflamatoare, M2; (4) dereglarea microcirculației coronariene (DMC). Remodelarea preprocedurală a miocardului în STEMI și NSTEMI este în legătură strânsă de artera responsabilă de infarct (LAD, artera coronară dreaptă sau artera circumflexă), severitatea inflamației, disfuncției endoteliale și a hemostazei, stresul oxidativ și răspunsul neuroendocrin [5, 9, 10]. Aceste repere fiziopatologice pot fi evidențiate prin markeri specifici, determinați în sânge la internare.

Leziunea de reperfuzie a miocardului, cercetată în studii experimentale, este asociată cu paradoxul calciului și al oxigenului. Totuși, intervențiile asupra acestor mecanisme nu reduc suficient leziunea de reperfuzie, constatare atribuită și rolului NETozei, NEToză, markerii specifici ai căreia sunt elastaza neutrofilelor, mieloperoxidaza și MMP-8 [4, 5, 9]. În condiții clinice severitatea leziunii de reperfuzie a miocardului la pacienții cu STEMI și NSTEMI poate fi estimată prin determinarea valorii incrementale a markerilor leziunii ireversibile a cardiomiocitelor în asociere cu markerii NETozei după 24 de ore de la angioplastie vs admitere. Unul din markerii noi ai leziunii cardiomiocitelor este H-FABP (Heart Fatty Acids Binding Protein) considerat mai sensibil și mai specific comparativ cu troponinele. Traiectoria evoluției acute a infarctului miocardului are în plan cronologic câteva puncte estimative decisive după revascularizare: (1) 0-24 de ore consemnează infiltrația maximă a neutrofilelor în miocardul necrotizat și declanșarea NETozei; (2) 24-72 de ore expresia macrofagelor proinflamatoare, M1, care rezultă într-un răspuns inflamator maximal după 3 zile; (3) 5-7 zile, perioada expresiei maxime a macrofagelor antiinflamatoare, M2, manifestată prin nivelurile crescute ale IL-14, IL-10 și factorilor de creștere (de exemplu, FGF-21, TGF-1b, etc). Dinamica markerilor în ziua a 7-a indică riscului unui model de remodelare patologică a miocardului la sfârșitul perioadei corespunzătoare (5-6 luni după angioplastie) determinată de creșterea cu peste 20% a valorii presiunii și volumului telediastolic al VS. Dereglarea microcirculației coronariene identificată atât în SCA, cât și BCCno are la bază reducerea rezervei funcționale coronariene (<2) și creșterea indicelui de rezistență la nivelul arteriolelor cu calibrul 100-500 mkm (>25) și se impune prin

câteva paterne fiziopatologice sau endotipuri: microspasmul coronarian cauzat de afectarea reactivității endoteliu dependente și endoteliu independente la acțiunea factorilor vasodilatatori (de exemplu, acetilcolina și adenozina, Ang II și ET-1), remodelarea arteriolelor coronariene manifestată prin îngroșarea peretelui vascular pe fundalul disfuncției endoteliale declanșată și susținută prin inflamație și stresul oxidativ; statusul trombotic manifestat prin prezența microtrombilor ca repercusiune a emboliei cu mase trombotice ale plăcii aterogene urmare a angioplastiei, precum și a periclitării hemostazei primare [15-17]. Indicatorii diagnostici principali ai DMC (adică, CFR și IMR) sunt determinați cu precizie prin investigații instrumentale invazive și/sau neinvazive, uneori complexe și costisitoare.

În acest context, panoul multimarker poate fi investigat ca instrument complementar pentru evaluarea DMC, prin următoarele avantaje: (1) posibilitatea măsurătorilor repetate; (2) identificarea mecanismelor patogenetice; (3) utilitatea potențială pentru elaborarea algoritmilor diagnostici și predictivi și pentru îmbunătățirea scorurilor de risc cardiovascular.

2. MATERIAL ȘI METODE

Potrivit obiectivelor trasate cercetarea realizată a inclus un studiu clinic retrospectiv și observațional analitic de cohortă, precum și un studiu fundamental. Studiul retrospectiv s-a impus prin analiza panoului multimarker format din 67 de markeri aplicat la pacienții cu STEMI și NSTEMI în cadrul a 2 proiecte prospective efectuate în perioada 2016–2024 în IMSP Institutul de Cardiologie. Din cei 67 de markeri au fost selectați 44 de markeri, selectați pe baza legăturii cu mecanismele patogenetice principale:

- Inflamația (IL-1β, IL-6, R-IL-6, TNF-a, hsCRP, IL-10, neopterina, Selectina-E).
- Disfuncția endotelială (endocanul, MME, NO, angiopoietina 2, celulele endoteliale progenitoare).
- Hemostaza (MF, MPP, Willebrand/ADAMTS13).
- NEToza (elastaza neutrofilelor, mieloperoxidaza, MMP-8).
- Leziunea celulară (H-FABP, albumina ischemic modificată).
- Activitatea neuroendocrină (copeptina, adrenomedulina, catestatina, NT-proBNP, Ang1-7/Ang II, neprilizina, AAETA).
- Stresul oxidativ și disbioza (NOX2, dialdehida malonică, PPOA; zonulina, LpS).
- Remodelarea cardiovasculară (galectina 3, MMP-2, MMP-9, FGF-21, FGF-23, GDF-15, TGF-1b, sindecanul 1).
- Aterogenitatea (Lp(a), HDLoxi și paraoxonaza-1).

Cercetarea retrospectivă a inclus mai multe etape:

1. Elaborarea chestionarului care include peste 150 de entități menite să evidențieze în detalii din materialul documentat în fișele de arhivă ale 558 de pacienți cu STEMI și 614 de pacienți cu NSTEMI datele clinice și paraclinice inerente perioadei de spitalizare. De asemenea a fost punctată prezența factorilor de risc și a comorbidităților.
2. Evidențierea tuturor cazurilor de deces cardiovascular atât în lotul cu STEMI, cât și NSTEMI la 12 luni de la momentul revascularizării primare a miocardului.
3. Segregarea din panoul multimarker în disponibilitate care a conținut 66 de markeri apreciați la diferite perioade de evoluție a pacientului cu STEMI și NSTEMI (la internare și după revascularizare: 24, 72 de ore, 7 zile, 1, 3, 6 și 12 luni) a setului de 44 de markeri.

Rata mortalității la distanța de 12 luni identificată la pacienții cu STEMI a fost de 16,3% (91 de pacienți din 558), iar la pacienții cu NSTEMI – 15,5% (95 decedați din 614 de pacienți). Pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă asupra decesului în STEMI și NSTEMI au fost formate 2 loturi egale din pacienții decedați care au întrunit 2 aranjamente principale: decesul cardiac și prezența măsurătorilor markerilor la cele 3 puncte estimative (admitere, 24 ore și la ziua a 7-ea după angioplastie): 80 din 91 decedați cu STEMI și 80 din 95 decedați cu NSTEMI. Loturile de supraviețuitori (loturile de referință) cu STEMI și NSTEMI au fost de asemenea egale și formate din eșantionul general de 986 de pacienți care au supraviețuit pe perioada de 12 luni: 80 din 467 cu STEMI și 80 din 519 cu NSTEMI. Criteriile de selecție aplicate care au stat la baza formării

acestor 4 loturi au țintit spre atingerea maxim posibilă a omogenității lor cu loturile decedaților prin utilizarea chi pătrat privind:

- vârstă, sex și istoricul familial;
- rata factorilor de risc;
- rata comorbidităților;
- manifestări clinice;
- numărul de artere coronariene culprit abordate;
- tipul stentului;
- clasa funcțională a insuficienței cardiace;
- terapia periprocedurală. Criterii de excludere pentru loturile pacienților decedați și supraviețuitori:
- Absența markerilor la cele 3 puncte estimative (admitere, 24 de ore și 7 zile).
- Cauza incertă a morții.
- Prezența infecțiilor acute și cronice care pot influența veritatea markerilor. Lotul control a fost format din 60 de persoane aparent sănătoase, la care s-au determinat aceiași 44 de markeri.

Astfel, studiul retrospectiv a inclus 2 loturi de pacienți decedați cu STEMI și NSTEMI, 2 loturi de pacienți supraviețuitori cu STEMI și NSTEMI și lotul control (tabelul 1).

Tabelul 1. Loturile studiului retrospectiv privind evaluarea panoului multimarker

Lot	STEMI	NSTEMI
Total	558	614
Decedați la 12 luni	91 (16,3%)	95 (15,5%)
Decedați selectați în studiu	80	80
Supraviețuitori la 12 luni	467	519
Supraviețuitori selectați în studiu	80	80

Estimarea markerilor la distanța de 24 de ore s-a realizat în contextul aprecierii creșterii lor relative față de nivelul de la internare, pentru a evalua efectele reperfuziei asupra miocardului (fenomenul Heusch). În acest scop, au fost selectați markerii care, potrivit conceptului fiziopatologic al paradoxului de reperfuzie și impactului acestuia în leziunea postischemice a miocardului pot contribui la evaluarea conceptului lui Heusch:

- Markerii ischemiei și leziunii miocardului (H-FABP, AIM).
- Markerii leziunii endoteliale și activării hemostazei primare (MPE, endocanul și MPP).
- Markerii inflamației și NETozei (IL-1β, MMP-8, EN și MPO).
- Markerul dereglării microcirculației coronariene (GDF-15).

Analiza panoului multimarker la 7 zile, la sfârșitul fazei acute a infarctului miocardic și începutul remodelării matricei extracelulare, a inclus estimarea dinamicii celor 44 de markeri apreciați la internare. La această perioadă a evoluției postinfarct markerii explorați au fost examinați și ca predictori plauzibili ai dereglării microcirculației coronariene, odată ce impactul ischemie-reperfuzie realizat prin exacerbarea răspunsului inflamator și a stresului oxidativ este atenuat după 7 zile de la momentul revascularizării miocardului. Studiul clinic observațional analitic de cohortă a constat în aplicarea aceluiași panou multimarker la un lot de 80 de pacienți cu BCCno, selectat din peste 160 de pacienți diagnosticați conform criteriilor din Ghidul european privind boala coronariană cronică neobstructivă: (i) clinic; (ii) ECG și (iii) angiocoronarografie. Analiza panoului multimarker a țintit spre evidențierea markerilor cu valoare diagnostică asupra DMC. Criteriile de excludere:

- MINOCA.
- Diagnostic incert.
- Infarct miocardic vechi.

• Prezența infecțiilor acute și cronice care pot influența veritatea markerilor. Designul studiului clinic este prezentat în figura 1.

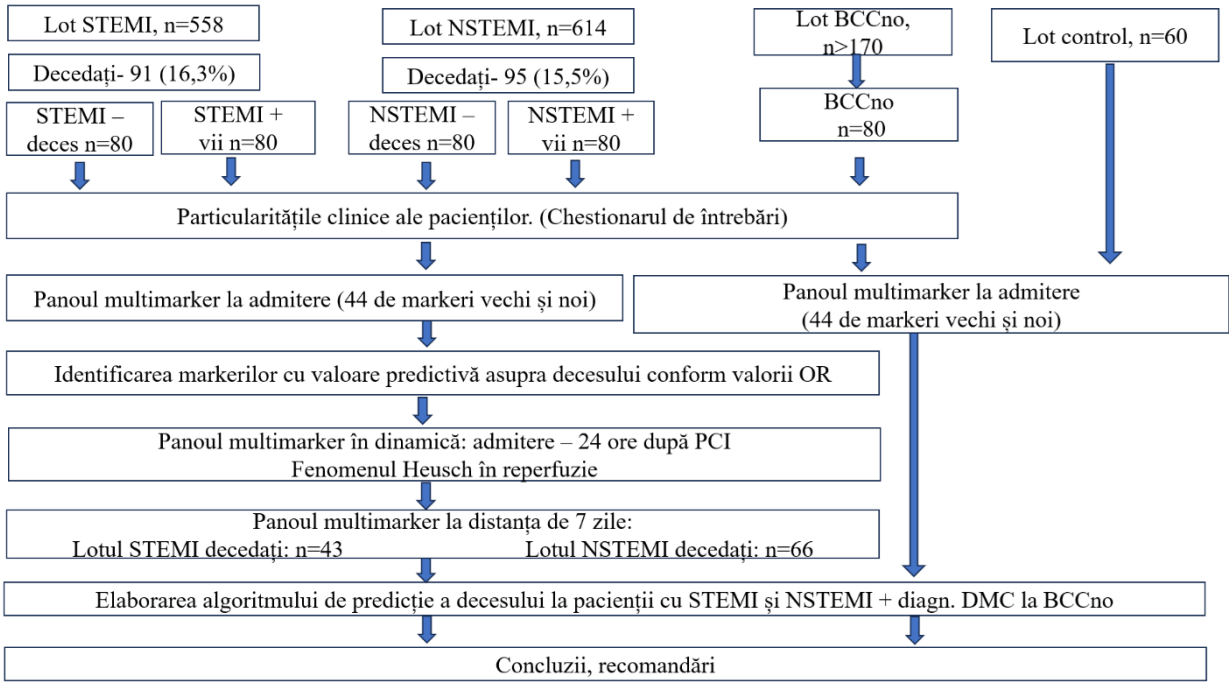


Figura 1. Designul studiului clinic

Procesarea statistică a materialului obținut. Valorile serice ale tuturor markerilor au fost introduse în Excel pentru calcularea:

- Mediei (M)
- Devierii standard (SD)
- Medianei (Me)
- Valorilor max și min
- Percentilelor 25 și 75
- Valorii t-Student
- Valorii p (<0,05 – diferență semnificativă statistic)

Asocierea markerilor cu decesul pacienților la distanța de 1 2luni după angioplastie a fost apreciată prin calcularea raportului de șanse (odds ratio, OR) și prin analiza ariei de sub curba ROC (Area Under the Curve, AUC). Valoarea odds ratio (OR), intervalul de încredere (IC 95%) și valoarea p s-au calculat prin utilizarea suportului Web OpenEpicom.com și, respectiv, a setării „Two-by-Two Table" eligibil pentru cercetările medicale. Drept cut-off s-a utilizat Mediana eșantionului general (decedați + supraviețuitori). Curba ROC s-a construit pe baza sensibilității (rata rezultatelor adevărat pozitive) și specificității (rata rezultatelor adevărat negative). Axa X reprezintă rata rezultatelor fals pozitive (1 − specificitate), iar axa Y reprezintă sensibilitatea. Totodată, a fost apreciată aria (0–1 sau 0–100%) de sub curba ROC (AUC – Area Under the Curve), care reflectă capacitatea de discriminare a markerului. Pentru o valoare AUC identificată în limitele 90-100%, valoarea predictivă a markerului este foarte înaltă, excelentă. Valoarea AUC 80-89% indică o putere de predicție bună sau înaltă. În cazul unei valori a AUC mai mică de 60% (sau 0.6), atunci puterea predicției oferită de marker privind riscul decesului este slabă, iar la valoarea de 50% capacitatea de discriminare este nulă.

3. PROFILUL CLINICO-EVOLUTIV ȘI OMOGENITATEA LOTURILOR DE STUDII ALE PACIENȚILOR CU STEMI ȘI NSTEMI

Rata principalilor factori de risc cardiovascular decelați în loturi este prezentată în tab.2.

Tabelul 2. Rata factorilor de risc cardiovascular în loturi

Factor	Supraviețuitori STEMI, n=80	Decedați STEMI, n=80	Supraviețuitori STEMI, n=80	Decedați STEMI, n=80
HTA	94%	92,6%	94,7%	96,8%
Hipercolesterolemie	67.5%	56,8%	75,8%	78,9%
Diabet zaharat	26%	36%	28,2%	34,9%
Infarct precedent	15,4%	30%	51,1%	49,5%
AVC	3,6%	11,7%	15,8%	23,4%
Killip 4	1%	27,4% p<0,05	7,4%	15,6%
2 artere coronare responsabile	13,6%	17,6%	0%	6,9% p<0,05

Pacienții decedați cu STEMI au avut o frecvență semnificativ mai mare a clasei Killip 4; de asemenea, au fost observate diferențe privind prezența a două artere coronare afectate.

4. ESTIMAREA PANOULUI MULTIMARKER LA PACIENȚII CU STEMI ȘI NSTEMI, SUPRAVIEȚUITORI VS DECEDAȚI

4.1. Evaluarea la internare a panoului multimarker la pacienții cu STEMI

Analiza markerilor inflamației arată discrepanță semnificativă decedați vs supraviețuitori pentru 3 markeri: IL-1β, R-IL-6 și selectina E (tab.3). Toți markerii din loturile de studiu sunt semnificativ deviați de markerii lotului control.

Tabelul 3. Nivelurile circulante la internare ale markerilor inflamației

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
IL-1β, pg/ml	5,13±0,68	7,17±0,69 p<0,001 vs control	8,99±1,16 p<0,001 vs control	<0,05
IL-6, pg/ml	4,36±0,64	7,34±0,79 p<0,001 vs control	7,67±0,97 p<0,001 vs control	>0,05
R-IL-6 solubil, pg/ml	1,24±0,35	2,62±0,60 p<0,001 vs control	3,96±1,87 p<0,001 vs control	<0,05
IL-10, pg/ml	7,77±0,98	3,71±0,74 p<0,001 vs control	3,81±0,74 p<0,001 vs control	>0,05
TNF-alpha, pg/ml	5,85±0,92	9,50±0,76 p<0,001 vs control	9,62±1,23 p<0,001 vs control	>0,05
hgCRP, mg/L	1,45±0,41	7,90±0,74 p<0,001 vs control	8,29±0,94 p<0,001 vs control	>0,05
Selectina-E, ng/ml	64,36±7,93	95,07±4,71 p<0,001 vs control	103,22±15,17 p<0,001 vs control	<0,05
Neopterina, nM/L	3,48±0,72	4,89±0,86 p<0,001 vs control	4,89±0,85 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Cu referire la disfuncția endotelială de notat decalajul semnificativ decedați vs supraviețuitori pentru MPE, NO și angiopoietina 2 (tab.4). Analogic inflamației, toți markerii explorați sunt deviați semnificativ de la nivelul control

Tabelul 4. Nivelurile circulante la internare ale markerilor disfuncției endoteliale

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MPE (CD144+), Nr./ml	148,58±10,46	328,09±37,58 p<0,001 vs control	349,60±63,39 p<0,001 vs control	=0,0049
Endocanul, ng/ml	1,27±0,41	3,58±0,61 p<0,001 vs control	3,78±0,95 p<0,001 vs control	=0,053
NO, µM/L	74,21±8,47	50,65±7,77 p<0,001 vs control	47,63±8,81 p<0,001 vs control	=0,011
Angiopoietina 2, pg/ml	2146,07±122,94	3289,65±350,29 p<0,001 vs control	3576,06±463,89 p<0,001 vs control	=0,039
Celule endoteliale progenitoare, Nr./µL	499,15±63,40	327,47±12,69 p<0,001 vs control	314,57±30,86 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Cei 3 markeri specifici ai NETozei au valori semnificativ mai mari decât cele din lotul de control, dar între loturile de studiu nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic (tab. 5).

Tabelul 5. Nivelurile circulante la internare ale markerilor NETozei

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MMP-8, ng/ml	28,81±6,45	53,62±6,53 p<0,001 vs control	54,21±6,65 p<0,001 vs control	>0,05
EN, ng/ml	16,16±4,14	31,56±4,71 p<0,001 vs control	32,62±4,62 p<0,001 vs control	>0,05
MPO, U/ml	29,25±5,87	74,84±11,61 p<0,001 vs control	75,16±11,03 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Hemostaza a fost, potrivit markerilor explorați, afectată în ambele loturi, dar la decedați creșterea este semnificativă, comparativ cu supraviețuitorii (tab.6).

Tabelul 6. Nivelurile circulante la internare ale markerilor hemostazei

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MPP, CD62P, 1/µL	161,37±16,85	319,08±84,19 p<0,001 vs control	429,05±149,21 p<0,001 vs control	<0,001
vWillebrand/ ADAMTS13, u.c.	1,26±0,38	2,78±1,46 p<0,001 vs control	3,68±2,16 p<0,001 vs control	<0,001
Monomerii de fibrină, mg/ml	4,54±0,63	8,41±1,03 p<0,001 vs control	9,21±0,99 p<0,001 vs control	<0,01

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

La decedați însă, markerii leziunii celulare și a ischemiei miocardului nu diferă de markerii omologi atestați la supraviețuitori (tab. 7).

Tabelul 7. Nivelurile circulante la internare ale markerilor ischemiei și leziunii miocardului

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
AIM, mkg/dl	1,81±0,55	5,96±1,90 p<0,001 vs control	6,08±1,91 p<0,001 vs control	>0,05
H-FABP, ng/ml	1,73±0.69	8,21±2,24 p<0,001 vs control	8,97±2,67 p<0,001 vs control	>0,05
Adrenomedulina, pg/ml	12,82±2,99	32,11±5.92 p<0,001 vs control	34,43±6,57 p<0,001 vs control	>0,05

Legendă: *p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Activitatea neuroendocrină se caracterizează prin scăderea semnificativă a raportului Ang1-7/AngII cu 20,9% la decedați vs supraviețuitori și printr-un spor de 44,9% al NT-proBNP (tab.8). Totodată, AAET-AR a fost identificat la 20 de pacienți, fiind absent în lotul 1.

Tabelul 8. Nivelurile circulante la internare ale markerilor activității neuroendocrine

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
Neprilizina, ng/ml	0,49±0,38	1,99±0,82 p<0,001 vs control	1,95±1,63 p<0,001 vs control	>0,05
Ang 1-7/Ang II, u.c.	0,88±0,14	0,62±0,25 p<0,001 vs control	0,49±0,28 p<0,001 vs control	<0,001
AAET-AR, ng/dL	0	0	3,64±3,24 p<0,001 vs control (pozitiv la 20 pacienți)	—
NT-Pro-BNP, pg/ml	142,44±17,25	402,74±182,80	583,44±127,75 p<0,001 vs control	<0,001
Copeptina, pmol/L	18,16±2,42	31,27±5,16	36,17±9,17 p<0,001 vs control	>0,05

Legendă: *p1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Remodelarea miocardului este prezentă la pacienții din ambele loturi, cei 7 markeri principali fiind semnificativ deviați față de control. În același timp, GDF-15 și FGF-21 sunt la decedați semnificativ peste supraviețuitori din lotul 1 (tab.9).

Tabelul 9. Nivelurile circulante la internare ale markerilor remodelării cardiovasculare

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
GDF-15, ng/ml	1,29±0,44	2,86±0,82 p<0,001 vs control	3,71±1,74 p<0,001 vs control	<0,001
FGF-21, pg/ml	64,29±5,76	92,21±9,94 p<0,001 vs control	98,94±10,41 p<0,001 vs control	<0,05
TGF-β, ng/ml	4,85±0,87	8,15±1,13 p<0,001 vs control	8,21±1,38 p<0,001 vs control	>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	261,50±36,17 p<0,001 vs control	264,47±40,21 p<0,001 vs control	>0,05
Galectina-3, ng/ml	3,52±0,78	7,66±1,78 p<0,001 vs control	7,78±1,79 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95±0,77	4,92±1,30 p<0,001 vs control	5,12±0,79 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-9 ng/ml	14,71±2,64	21,73±3,79 p<0,001 vs control	22,89±3,67 p<0,001 vs control	>0,05

Legendă: *p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

O caracteristică importantă în STEMI, atât la pacienții decedați, cât și la supraviețuitori, este activarea stresului oxidativ și prezența disbiozei în asociere cu un nivel crescut al aterogenității, markerii respectivi fiind semnificativ deviați față de lotul control, dar fără decalaj între loturi (tab.10). Merită o atenție deosebită majorarea de 2,89 ori a nivelului HDLoxi la supraviețuitori și de 2,94 ori la pacienții decedați. Această creștere se asociază cu reducerea cu 41–42% a paraoxonazei-1.

Tabelul 10. Markerii disbiozei, stresului oxidativ și aterogenității la internare

Marker	Control (n=60), M±SD	STEMI fără deces (n=80), M±SD	STEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
LpS, pg/ml	12,46±2,71	21,14±5,53 p<0,001 vs control	22,18±5,54 p<0,001 vs control	>0,05
Zonulina, ng/ml	1,76±0,57	3,61±1,04 p<0,001 vs control	3,85±1,09 p<0,001 vs control	>0,05
NOX-2, pg/ml	21,64±4,54	37,35±5,48 p<0,001 vs control	39,28±6,13 p<0,001 vs control	>0,05
DAM, µmol/L	4,42±0,64	7,32±1,14 p<0,001 vs control	7,62±0,83 p<0,001 vs control	>0,05
PPOA, µmol/L	41,83±4,53	71,91±14,26 p<0,001 vs control	73,92±10,26 p<0,001 vs control	>0,05
Paraoxonaza-1, nM/mL	421,55±25,14	241,37±40,74 p<0,001 vs control	246,97±41,58 p<0,001 vs control	>0,05
HDL-oxi, u.c.	1,0±0,15	2,89±0,85 p<0,001 vs control	2,94±0,88 p<0,001 vs control	>0,05

Legendă: *p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

4.2. Evaluarea la internare a panoului multimarker la pacienții cu NSTEMI

Evaluarea panoului multimarker la internare la pacienții cu NSTEMI (supraviețuitori și decedați) a scos în evidență modificări comune celor proprii STEMI. Astfel, privind markerii inflamației de notat devierea semnificativă a acestora față de control, iar nivelul circulant al IL-1β și R-IL-6 solubil este semnificativ mai mare la decedați (tab.11).

Tabelul 11. Nivelurile circulante la internare ale markerilor inflamației

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
IL-1β, pg/ml	5,13±0,68	7,12±0,66 p<0,001 vs control	8,91±1,81 p<0,001 vs control	<0,05
IL-6, pg/ml	4,36±0,64	7,15±1,55 p<0,001 vs control	7,44±1,58 p<0,001 vs control	>0,05
R-IL-6 solubil, pg/ml	1,24±0,35	2,66±0,78 p<0,001 vs control	3,84±0,55 p<0,001 vs control	<0,01
IL-10, pg/ml	7,77±0,98	3,98±1,72 p<0,001 vs control	3,97±0,59 p<0,001 vs control	>0,05
TNF-alpha, pg/ml	5,85±0,92	9,24±1,17 p<0,001 vs control	9,45±0,97 p<0,001 vs control	>0,05
hsCRP, mg/L	1,45±0,41	7,85±0,87 p<0,001 vs control	8,11±0,68 p<0,001 vs control	>0,05
Selectina-E, ng/ml	64,36±7,93	101,31±14,95 p<0,001 vs control	106,32±21,72 p<0,001 vs control	>0,05
Neopterina, nM/L	3,48±0,72	4,59±0,86 p<0,001 vs control	4,69±1,09 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

De menționat că conținutul seric al markerului de bază al inflamației, hsCRP, ca și în STEMI, nu diferă semnificativ între loturi. Disfuncția endotelială se impune, ca și în STEMI, prin niveluri semnificativ mai mari la decedați ale NO și Apo-2. Totodată, contrar STEMI endocanul excedă semnificativ la decedați vs supraviețuitori, iar MMP are valori similare (tab.12).

Tabelul 12. Nivelurile circulante la internare ale markerilor disfuncției endoteliale

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MPE (CD144+), Nr./ml	148,58±10,46	282,97±59,86 p<0,001 vs control	286,84±52,61 p<0,001 vs control	>0,05
Endocanul, ng/ml	1,27±0,41	3,55±0,70 p<0,001 vs control	3,95±1,07 p<0,001 vs control	=0,0284
NO, µM/L	74,21±8,47	51,49±11,27 p<0,001 vs control	48,53±10,85 p<0,001 vs control	=0,0462
Angiopoietina 2, pg/ml	2146,07±122,94	3367,95±153,19 p<0,001 vs control	3483,36±457,36 p<0,001 vs control	=0,0174
Celule endoteliale progenitoare, Nr./µL	499,15±63,40	333,61±63,34 p<0,001 vs control	321,59±55,96 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Markerii NETozei, ca și în STEMI, au niveluri similare între loturi și semnificativ mai mari decât în lotul de control (tab.13).

Tabelul 13. Nivelurile circulante la internare ale markerilor NETozei

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MMP-8, ng/ml	28,81±6,45	52,57±6,53 p<0,001 vs control	53,88±8,11 p<0,001 vs control	>0,05
EN, ng/ml	16,16±4,14	32,82±9,21 p<0,001 vs control	33,77±6,94 p<0,001 vs control	>0,05
MPO, U/ml	29,25±5,87	62,83±13,94 p<0,001 vs control	64,77±13,11 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Hemostaza este concludent afectată și în NSTEMI, dar spre deosebire de STEMI monomerii de fibrină care sunt aproape dublu peste control nu diferă între loturi (tab.14). În plan fiziopatologic, este importantă creșterea de 2,73 și 2,78 ori, la supraviețuitori și, respectiv, decedați a valorii raportului Willebrand/ADAMTS13, un marker nou al hemostazei primare.

Tabelul 14. Nivelurile circulante la internare ale markerilor hemostazei

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
MPP, CD62P, 1/µL	161,37±16,85	304,94±92,03 p<0,001 vs control	428,29±165,47 p<0,001 vs control	<0,001
Willebrand/ ADAMTS13, u.c.	1,26±0,38	2,34±0,92 p<0,001 vs control	3,18±1,19 p<0,001 vs control	<0,001
Monomerii de fibrină, mg/ml	4,54±0,63	8,42±2,07 p<0,001 vs control	8,69±1,13 p<0,001 vs control	=0,1558

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

La pacienții cu NSTEMI, ca și în STEMI, markerii leziunii celulare nu diferă semnificativ între loturi (tab.15).

Tabelul 15. Markerii ischemiei și leziunii miocardului

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
AIM, mkg/dl	1,81±0,55	5,38±1,65 p<0,001 vs control	5,36±1,36 p<0,001 vs control	>0,05
H-FABP, ng/ml	1,73±0.69	7,19±2,24 p<0,001 vs control	7,42±2,67 p<0,001 vs control	=0,2174
Adrenomedulina, pg/ml	12,82±2,99	30,78±5.53 p<0,001 vs control	32,33±6,11 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Adrenomedulina estimată drept un marker al ischemiei și activității endoteliocitelor este peste 2,5 ori mai mare vs control. De menționat că NT-proBNP, un marker al insuficienței cardiace, are în NSTEMI un nivel similar între loturi (tab. 16), deși în STEMI markerul dat este semnificativ crescut la decedați. La 16 decedați cu NSTEMI s-a identificat prezența AAET-AR. Totodată, raportul Ang1-7/Ang II este la decedați semnificativ mai mic cu 20,9% vs supraviețuitori.

Tabelul 16. Nivelurile circulante la internare ale markerilor activității neuroendocrine

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
Neprilizina, ng/ml	0,49±0,38	2,07±0,67 p<0,001 vs control	1,98±0,81 p<0,001 vs control	>0,05
Ang 1-7/Ang II, u.c.	0,88±0,14	0,67±0,44 p<0,001 vs control	0,53±0,32 p<0,001 vs control	<0,01
AAET-AR, ng/dL	0	0	3,64±3,24 p<0,001 vs control (pozitiv la 16 pacienți)	—
NT-Pro-BNP, pg/ml	142,44±17,25	514,12±99,01	513,39±119,06	>0,05
Copeptina, pmol/L	18,16±2,42	28,12±10,53	31,61±4,66	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Markerii remodelării cardiovasculare la pacienții cu NSTEMI au la internare un spectru cantitativ comun cu cel din lotul STEMI. Analogic, conținutul seric al GDF-15 și FGF-21 la decedați excedă semnificativ markerii control (tab.17).

Tabelul 17. Nivelurile circulante la internare ale markerilor remodelării cardiovasculare

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
GDF-15, ng/ml	1,29±0,44	2,67±0,81 p<0,001 vs control	3,82±1,88 p<0,001 vs control	<0,001
FGF-21, pg/ml	64,29±5,76	91,66±11,54 p<0,001 vs control	96,63±14,94 p<0,001 vs control	=0,0102
TGF-β, ng/ml	4,85±0,87	7,31±1,12 p<0,001 vs control	7,67±1,18 p<0,001 vs control	>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	246,74±36,17 p<0,001 vs control	250,47±23,85 p<0,001 vs control	>0,05
Galectina-3, ng/ml	3,52±0,78	6,71±2,01 p<0,001 vs control	6,61±1,83 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95±0,77	4,61±1,42 p<0,001 vs control	4,85±1,11 p<0,001 vs control	>0,05
MMP-9, ng/ml	14,71±2,64	22,56±4,86 p<0,001 vs control	20,87±3,80 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

Nivelul HDL-oxi este de 2,78 și 2,84 ori majorat, respectiv la supraviețuitori și decedați, eveniment constatat pe fundalul reducerii semnificative a paraoxonazei-1 semnificativ mai pronunțată la decedați, scăderea fiind de 48% (tab.18). Modificările markerilor aterogenității se asociază cu activarea stresului oxidativ, manifestată prin creșterea nivelului dialdehidei malonice și produselor proteice oxidate avansat. Ca și în cazul STEMI, la pacienții cu NSTEMI se atestă prezența disbiozei, dată fiind majorarea semnificativă a lipopolisaharidelor și a zonulinei.

Tabelul 18. Markerii disbiozei, stresului oxidativ și aterogenității la internare

Marker	Control (n=60), M±SD	NSTEMI fără deces (n=80), M±SD	NSTEMI cu deces (n=80), M±SD	p_1
LpS, pg/ml	12,46±2,71	21,84±3,45 p<0,001 vs control	23,36±9,22 p<0,001 vs control	>0,05
Zonulina, ng/ml	1,76±0,57	3,88±1,91 p<0,001 vs control	3,58±0,88 p<0,001 vs control	>0,05
NOX-2, pg/ml	21,64±4,54	36,87±8,74 p<0,001 vs control	38,16±5,23 p<0,001 vs control	>0,05
DAM, µmol/L	4,42±0,64	7,10±1,11 p<0,001 vs control	7,32±1,09 p<0,001 vs control	>0,05
PPOA, µmol/L	41,83±4,53	70,77±13,98 p<0,001 vs control	74,52±10,81 p<0,001 vs control	>0,05
Paraoxonaza-1, nM/mL	421,55±25,14	237,30±40,56 p<0,001 vs control	219,20±42,60 p<0,001 vs control	=0,0033
HDL-oxi, u.c.	1,0±0,15	2,78±0,93 p<0,001 vs control	2,84±0,89 p<0,001 vs control	>0,05

***Legendă**: p^1 – valoarea semnificației vs STEMI fără deces*

4.3. Evaluarea panoului multimarker la distanța de 24 de ore după angioplastie (impactul reperfuziei în contextul conceptului Heusch) la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Potrivit conceptului expus de Gerd Heusch, impactul reperfuziei este în conexiune strânsă, dar indirectă cu precondiționarea ischemică, astfel că o ischemie mai severă a miocardului se asociază cu un impact redus al reperfuziei. Deci, prin analiza modificării markerilor admitere-24 de ore se anunță relevantă posibilitatea de identificare a unor aspecte fiziopatologice noi ale efectelor reperfuziei la pacienții cu STEMI și NSTEMI (supraviețuitori și decedați) și, respectiv, a predictorilor asociați riscului decesului. Din panoul multimarker explorat la internare am selectat markerii care conceptual pot avea cea mai strânsă adeziune la impactul reperfuziei:

- Markerii ischemiei și leziunii miocardului (H-FABP, AIM).
- Markerii leziunii endoteliale și activării hemostazei primare (MPE, endocanul și MPP).
- Markerii inflamației și NETozei (IL-1β, MMP-8, EN și MPO).
- Markerul dereglării microcirculației coronariene (GDF-15). H-FABP, markerul principal al leziunii ireversibile a miocardului, a crescut după 24 de ore în toate loturile explorate, comparativ cu markerul la internare (tab.19).

Tabelul 19. Creșterea relativă (%) a markerilor față de valoarea de la internare după 24 de ore

Marker	STEMI fără deces	STEMI cu deces	NSTEMI fără deces	NSTEMI cu deces
H-FABP, ng/ml	42,03±6,81	85,14±10,10 p<0,01	48,83±14,93	104,3±23,75 p<0,01; p1<0,01
AIM, mkg/dl	39,65±6,25	65,55±10,16 p<0,01	40,18±14,93	88,49±15,85 p<0,01; p1<0,01

***Legendă**: p – semnificația vs lotul fără deces; p^1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces*

Merită de accentuat 2 particularități însemnate:

1. La pacienții decedați, creșterea relativă este semnificativ mai mare decât la supraviețuitori.
2. La decedații cu NSTEMI sporul H-FABP este semnificativ mai mare cu 25,5% față de decedații cu STEMI. Această dovadă a toleranței reduse a miocardului la reperfuzie poate contribui la

explicarea mortalității apropiate între NSTEMI și STEMI. Totodată, similar H-FABP, albumina ischemic modificată de asemenea a avut o creștere notabil mai însemnată la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii, atât în STEMI, cât și NSTEMI.

Important este că sporul markerului la pacienții decedați cu NSTEMI a fost semnificativ superior celei observate la pacienții decedați cu STEMI (88,49 vs 65,55%). Leziunea de reperfuzie a miocardului se exprimă evident prin accentuarea disfuncției endoteliale și a hemostazei. În studiul nostru caracterul modificării MPE, endocanului și MPP în vârful impactului reperfuzie se află într-un raport clar cu creșterea superioară a H-FABP la decedații cu NSTEMI (tab.20).

Tabelul 20. Creșterea relativă (%) a markerilor față de valoarea de la internare după 24 de ore

Marker	STEMI fără deces	STEMI cu deces	NSTEMI fără deces	NSTEMI cu deces
MPE, Nr./ml	34,33±8,89	51,22±6,04 p<0,01	48,21±9,88	63,23±9,78 p<0,01; p1<0,05
Endocanul, ng/ml	38,76±4,30	52,81±7,66 p<0,01	37,08±8,86	75,64±8,67 p<0,01; p1<0,01
MPP, CD62P, 1/μL	31,14±6,85	54,25±9,14 p<0,01	32,87±7,18	72,73±9,46 p<0,01; p1<0,01

***Legendă**: p – semnificația vs lotul fără deces; p^1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces*

Astfel, la decedații cu NSTEMI rata creșterii acestor markeri este semnificativ mai mare vs decedații cu STEMI: cu 23,4%; 43,2% și respectiv 34,1%. Prin urmare, perpetuarea mai concludentă a disfuncției endoteliale și a hemostazei primare după 24 de ore de la redresarea fluxului coronarian la pacienții cu NSTEMI este compatibilă cu conceptul lui Heusch privind relația dintre toleranța miocardului la reperfuzie și precondiționarea lui ischemică Pentru a evalua contribuția NETozei la leziunea de reperfuzie a miocardului, am estimat dinamica markerilor ei specifici (tab.21).

Tabelul 21. Creșterea relativă (%) a markerilor NETozei și IL-1β după 24 de ore

Marker	STEMI fără deces	STEMI cu deces	NSTEMI fără deces	NSTEMI cu deces
MMP-8, ng/ml	46,08±10,66	68,99±13,79 p<0,01	46,96±6,61	79,78±7,31 p<0,01;p1<0,05
Elastaza neutrofilelor, ng/ml	49,27±6,99	77,41±8,27 p<0,01	51,69±8,876	89,85±7,60 p<0,01; p1<0,05
MPO, U/ml	44,02±13,32	69,27±8,45 p<0,01	48,95±6,73	79,74±9,05 p<0,01; p1<0,05
IL-1β, pg/ml	30,13±4,92	52,36±7,88 p<0,01	31,65±6,76	53,06±7,86 p<0,01

***Legendă**: p – semnificația vs lotul fără deces; p^1 – semnificația vs lotul STEMI cu deces*

Astfel, MMP-8, elastaza neutrofilelor, cât și mieloperoxidaza au demonstrat o creștere semnificativ mai considerabilă după 24 de ore de la revascularizare, comparativ cu decedații cu STEMI. Activarea NETozei s-a constatat și la supraviețuitorii cu STEMI și NSTEMI, dar sporul markerilor a fost mai mică decât la pacienții decedați. Nivelul IL-1β a crescut similar atât la supraviețuitori, cât și la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI. Prin urmare, activarea NETozei declanșată de reperfuzie se corelează cu dinamica modificării H-FABP și poate fi apreciată drept un mecanism autentic al leziunii de reperfuzie a miocardului, un predictor, precum și o țintă terapeutică veritabilă. Rata majorării conținutului seric al GDF-15 versus nivelul de la internare la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI a fost practic egală și aproape dublu mai mare, comparativ cu creșterea observată la pacienții supraviețuitori. Astfel, ipoteza privind rolul DMC

în evoluția postinfarct și riscul de deces la pacienții cu STEMI și NSTEMI este susținută de aceste observații.

4.4. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie

Evidențele obținute în mai multe studii, inclusiv în cercetările noastre, indică că la distanța de 7 zile după revascularizarea STEMI și NSTEMI are loc atenuarea inflamației (expresia macrofagelor anti-inflamatoare, M2) și a stresului oxidativ, astfel că remodelarea postinfarct a miocardului și a matricei extracelulare, precum și declanșarea și/sau exacerbarea dereglării microcirculației coronariene (DMC) sunt factorii cheie care pot influența riscul MACE și, în primul rând, al decesului. În acest aspect evaluarea panoului multimarker poate evidenția predictorii DMC la pacienții care au decedat pe perioada de supraveghere, odată ce după revascularizarea mecanică a miocardului în cadrul angioplastiei anihilează ischemia derivată de arterele epicardice, dar nu exonerează riscul ischemiei în bazinul microcirculator. Valorile markerilor principali ai inflamației sunt reflectate în tabelul 22.

Tabelul 22. Markerii inflamației la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie

Lot	IL-1β	R-IL-6	IL-10	hsCRP	TNF-α
Control, n=60	5,13±0,68	1,24±0,35	7,77±0,98	1,45±0,41	5,85±0,92
STEMI fără deces, n=80	6,77±0,79 p<0,05	1,73±0,71 p<0,05	6,57±0,91 p<0,05	4,31±0,76 p<0,001	6,71±0,78 p<0,05
STEMI cu deces, n=43	8,15±0,88 p<0,01 p1<0,01	3,19±0,78 p<0,001 p1<0,01	4,44±0,63 p<0,001 p1<0,01	4,74±0,86 p<0,001	7,22±0,98 p<0,05
NSTEMI fără deces, n=80	6,48±0,75 p<0,05	1,76±0,72 p<0,05	6,61±0,89 p<0,05	4,25±0,75 p<0,001	6,69±0,83 p<0,05
NSTEMI cu deces, n=66	8,06±0,86 p<0,001 p1<0,01	3,24±0,93 p<0,01 p1<0,01	4,52±0,65 p<0,001 p1<0,01	4,92±0,87 p<0,001	7,19±0,92 p<0,05

***Legenda**: p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul fără deces*

De menționat că nivelurile circulante ale IL-1β și R-IL-6 sunt practic egale la pacienții cu STEMI și NSTEMI care au decedat și, totodată, majorate semnificativ comparativ cu markerii supraviețuitorilor. IL-10 care la internare nu a fost semnificativ diferită între pacienții decedați și supraviețuitori, se impune la 7 zile prin discrepanță semnificativă cu un recul mediu de 32,5% în lotul celor decedați. Nivelul hsCRP se apreciază comun pentru toate cele 4 loturi, cu limitele 4,31-4,92 mg/L. Disfuncția endotelială în ziua a 7-a rămâne mai accentuată la decedați vs supraviețuitori atât în STEMI, cât și NSTEMI (tab.23).

Tabelul 23. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu STEMI și NSTEMI după 7 zile de la angioplastie

Lot	MPE (CD144+)	Endocan	NO	Apo-2	CPE
Control, n=60	148,58±10,46	1,27±0,41	74,21±8,47	2146,07±122,94	499,15±63,40
STEMI fără deces, n=80	157,22±21,24 p>0,05	1,91±0,63 p<0,05	67,93±8,29 p>0,05	2566,53±37,22 p<0,05	382,83±55,12 p<0,05
STEMI cu deces, n=43	236,29±28,13 p<0,05 p1<0,05	2,88±0,85 p<0,05 p1<0,05	55,44±7,16 p<0,05 p1<0,05	2784,67±37,89 p<0,05	357,16±58,25 p<0,05
NSTEMI fără deces, n=80	153,46±19,88 p>0,05	1,98±0,59 p<0,05	68,17±9,19 p>0,05	2496±36,45 p<0,05	391,34±49,62 p<0,05
NSTEMI cu deces, n=66	241,15±27,61 p<0,05 p1<0,05	2,96±0,78 p<0,05 p1<0,05	58,84±8,43 p<0,05 p1<0,05	2885,12±36,35 p<0,05	357,16±58,25 p<0,05

Legendă: *p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul - deces*

Totodată, se impune importantă normalizarea solitară a nivelului MPE la supraviețuitorii cu STEMI și NSTEMI, deși endocanul rămâne semnificativ sub nivelul control. Un alt aspect observat este că nivelul celulelor endoteliale progenitoare rămâne semnificativ diminuat în ziua a 7-a, fără diferențe semnificative între pacienții decedați și supraviețuitori. Angiopoietina 2 (Apo-2) markerul care funcționează în conexiune cu CEP de asemenea rămâne sub valoarea control, dar markerul nu diferă între decedați și supraviețuitori. Din perspectiva rolului NETozei în controlul leziunii de reperfuzie a miocardului prezintă interes nivelul markerilor ei specifici în ziua a 7-a după reperfuzie, precum și a selectinei E vizată atât ca marker al inflamației, cât și marker al infiltrației neutrofilelor (tab.24).

Tabelul 24. Nivelul circulant al markerilor NETozei și selectinei E la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 7 zile

Lot	MMP-8	Elastaza	MPO	Selectina E
Control, n=60	28,81±6,45	16,16±4,14	29,25±5,87	64,36±7,93
STEMI fără deces, n=80	37,14±4,16 p<0,05	18,83±3,66 p>0,05	38,72±6,77 p<0,05	70,72±9,36 p>0,05
STEMI cu deces, n=43	43,78±5,83 p<0,01	27,44±5,42 p<0,01; p1<0,05	42,46±7,17 p<0,01	81,76±11,16 p<0,05; p1<0,05
NSTEMI fără deces, n=80	38,85±4,27 p<0,05	19,47±3,83 p>0,05	39,17±6,42 p<0,05	71,65±10,24 p>0,05
NSTEMI cu deces, n=66	45,62±5,56 p<0,01	28,79±5,36 p<0,01; p1<0,05	41,89±7,18 p<0,01	82,15±10,23 p<0,05; p1<0,05

Legenda*: p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul (- deces)*

Analiza datelor indică absența diferenței semnificative între decedați și supraviețuitori privind MMP-8 și MPO, dar aceasta se menține în contextul elastazei neutrofilelor și selectinei E. Astfel, un fundal inflamator la cei decedați rămâne mai accentuat vs supraviețuitori și la sfârșitul fazei acute a infarctului miocardic. Selectina E sugerează pe o parte prezența unui endoteliu „stresat", iar pe de altă parte demonstrează activarea pasajului trans-vascular al polimorfonuclearelor, în detrimentul unei remodelări postinfarct favorabile a miocardului. Hemostaza rămâne periclitată și în ziua a 7-a după reperfuzie (tabelul 25).

Tabelul 25. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu STEMI și NSTEMI la distanța de 7 zile după angioplastie

Lot	Monomeri de fibrină	Microparticule plachetare, CD62P	vWillebrand/ ADAMTS13
Control, n=60	4,54±0,63	161,37±16,85	1,26±0,38
STEMI fără deces, n=80	5,88±1,48 p<0,01	339,52±80,16 p<0,01	2,26±1,19 p<0,01
STEMI cu deces, n=43	6,83±1,85 p<0,001 p1<0,05	367,72±78,83 p<0,01 p1>0,05	2,91±1,31 p<0,01 p1<0,05
NSTEMI fără deces, n=80	5,92±1,89 p<0,01	326,41±79,64 p<0,01	2,47±1,16 p<0,01
NSTEMI cu deces, n=66	6,87±1,52 p<0,001; p<0,05	394,55±82,19 p<0,01; p1>0,05	2,96±1,34 p<0,01

***Legenda**: p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul fără deces*

Trei particularități sunt notabil distincte:

1. În STEMI și NSTEMI, nivelul MF se estimează peste markerul control, creșterea fiind semnificativ mai mare la pacienții decedați decât la supraviețuitori.
2. Raportul von Willebrand/ADAMTS13 rămâne semnificativ mai mare la pacienții decedați cu STEMI vs supraviețuitorii cu 28,8%.
3. Nivelul microparticulelor plachetare nu diferă semnificativ între pacienții decedați și supraviețuitori.

Cu referire la activitatea neuroendocrină de menționat că neprilizina și raportul Ang 1-7/Ang II măsoară în ziua a 7-a valori semnificativ deviate față de control în toate loturile într-un relație inversă: nivelul neprilizinei crește de peste 3 ori, în timp ce raportul Ang 1-7/Ang II scade cu 29,6–42,1% (tab. 26). O posibilă explicație este că neprilizina scindează mai activ Ang 1-7, comparativ cu octapeptidul, Ang II.

Tabelul 26. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 7 zile după angioplastie

Lot	Neprilizina	Ang 1-7/Ang II	AAET-AR
Control, n=60	0,49±0,38	0,88±0,14	0
STEMI fără deces, n=80	1,39±1,26 p<0,001	0,62±0,87 p<0,05	0
STEMI cu deces, n=43	1,72±1,88 p<0,001	0,54±0,43 p<0,05	3,52±3,56 (n=11) p<0,001
NSTEMI fără deces, n=80	1,33±1,18 p<0,001	0,61±0,72 p<0,05	0
NSTEMI cu deces, n=66	1,64±1,23 p<0,001	0,51±0,22 p<0,05	5,27±4,54 (n=8) p<0,001

***Legenda**: p – semnificația vs control*

Factorii de creștere și metaloproteinazele sunt factorii principali ai remodelării cardiovasculare, iar galectina-3 se anunță markerul dovedit în diferite cercetări. Factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) este, conform datelor de literatură, apreciat nu numai drept un marker al creșterii matricei extracelulare, dar și al DMC la pacienții cu STEMI.

Nivelul maxim al GDF-15 s-a identificat la decedații cu STEMI (3,76±0,94 ng/ml) și NSTEMI (3,72±0,93 ng/ml) la a 7-a zi, acesta fiind semnificativ peste lotul supraviețuitorilor (tab.27).

Tabelul 27. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 7 zile după angioplastie

Marker	Control	STEMI fără deces	STEMI cu deces	NSTEMI fără deces	NSTEMI cu deces
GDF-15, ng/ml	1,29±0,44	2,29±0,73 p<0,05	3,76±0,94 p<0,01; p1<0,05 (+64.2%)	2,23±0,62 p<0,05	3,72±0,93 p<0,01; p1<0,05 (+66.8%)
TGF-1β, ng/ml	4,85±0,87	5,28±1,34 p>0,05	6,41±1,83 p<0,05; p1>0,05	5,16±1,42 p>0,05	6,38±1,89 p<0,05; p1>0,05
Sindecanul 1, ng/ml	125,86±7,39	174,23±19,58 p<0,05	198,66±22,16 p<0,05; p1>0,05	170,43±20,63 p<0,05	192,19±23,78 p<0,05; p1>0,05
Galectina 3, ng/ml	3,52±0,78	5,88±1,59 p<0,05	6,24±1,67 p<0,05; p1>0,05	5,77±1,52 p<0,05	6,08±1,61 p<0,05; p1>0,05
MMP-2, ng/ml	2,95±0,77	3,89±1,12 p<0,05	4,44±1,24 p<0,01; p1>0,05	3,76±1,16 p<0,05	4,58±1,27 p<0,01; p1>0,05
MMP-9, ng/ml	14,71±2,64	18,36±4,18 p<0,05	21,56±4,33 p<0,01; p1<0,05	18,22±4,14 p<0,05	20,49±4,12 p<0,01; p1<0,05

***Legenda**: p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul fără deces*

Ceilalți markeri nu demonstrează în ziua a 7-a diferențe semnificative între decedați și supraviețuitori, cu excepția MMP-9 la pacienții decedați din lotul NSTEMI. Markerii stresului oxidativ sunt în ziua a 7-a depreciați față de nivelul de la internare, dar rămân semnificativ majorați comparativ cu nivelul control, dar fără diferență concludentă între decedați și supraviețuitori (tab.28). Paraoxonaza-1 urmează o dinamică similară.

Tabelul 28. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și aterogenității la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 7 zile după angioplastie

Marker	Control	STEMI fără deces	STEMI cu deces	NSTEMI fără deces	NSTEMI cu deces
NOX-2, pg/ml	21,64±4,54	33,49±6,12 p<0,01	38,52±6,77 p<0,01; p1>0,05	32,47±6,23 p<0,01	39,28±6,37 p<0,01; p1>0,05
DAM, µmol/L	4,42±0,64	5,81±1,26 p<0,05	6,89±1,37 p<0,01; p1>0,05	5,72±1,28 p<0,05	6,73±1,29 p<0,01; p1>0,05
PPOA, µmol/L	41,83±4,53	59,63±10,72 p<0,01	72,52±14,11 p<0,01; p1>0,05	57,38±10,31 p<0,01	69,16±14,67 p<0,01; p1>0,05
Paraoxonaza-1 nM/mL	421,55±25,14	283,42±40,71 p<0,01	254,61±40,16 p<0,01; p1>0,05	289,32±39,96 p<0,01	267,23±40,73 p<0,01; p1>0,05

***Legenda**: p – semnificația vs control; p^1 – semnificația vs lotul fără deces*

4.5. Predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI prin aplicarea curbei ROC

Curba ROC pentru IL-1β determinată la internare la pacienții cu STEMI și NSTEMI este ilustrată în figura 2.

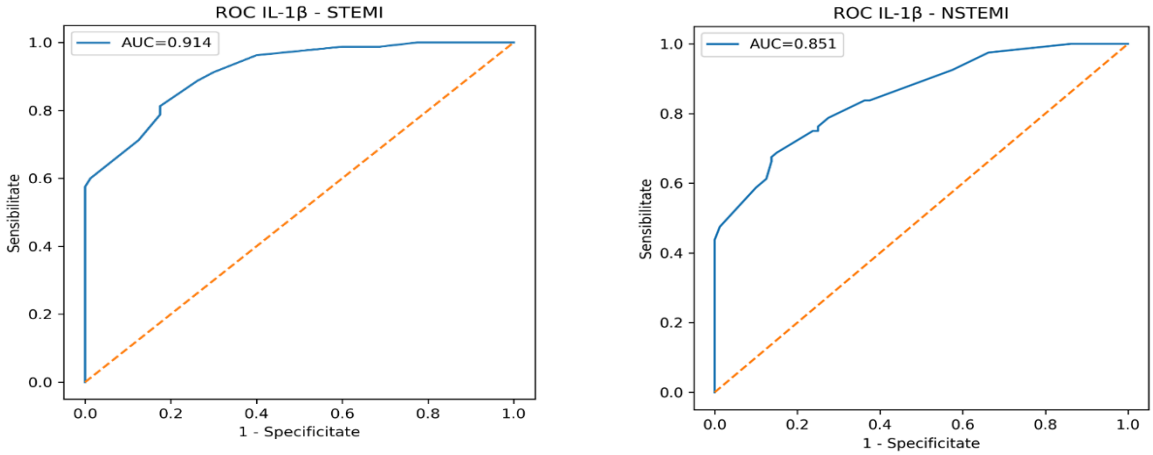


Figura 2. Curba ROC pentru IL-1β la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Valoarea AUC în STEMI este 0.914, ceea ce impune o discriminare excelentă. Sensibilitatea și specificitatea sunt cuprinse în limitele 81.2-82.5% (tab.29). Valoarea AUC pentru NSTEMI este 0.851, ceea ce impune o putere predictivă înaltă (spectrul corespunzător este 0.8-0.9). Sensibilitatea și specificitatea sunt cuprinse în limitele 67.5-86.2% (tab.29). Valoarea cut-off de predicție a IL-1β pentru riscul decesului pacienților cu STEMI este ≥7,9 pg/ml, iar pentru pacienții cu NSTEMI ≥8,1 pg/ml.

Tabelul 29. Parametrii ROC privind IL-1β la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.914	≥ 7.90	81.2%	82.5%	81.9%
NSTEMI	0.851	≥ 8.10	67.5%	86.2%	76.9%

Un alt marker al inflamației, R-IL-6, de asemenea are o predicție concludentă privind riscul decesului. Dar, valoarea AUC pentru acest marker este mai mare la pacienții cu NSTEMI (0.932) cu o discriminare excelentă, comparativ cu lotul STEMI (0.748), reflectând o putere a predicției moderată privind riscul decesului (figura 3).

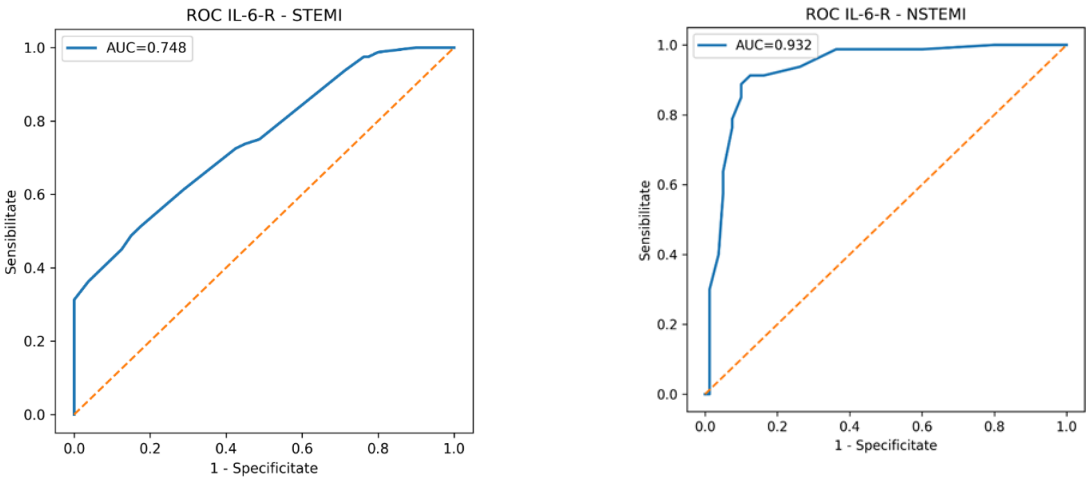


Figura 3. Curba ROC pentru R-IL-6 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Corespunzător și indicatorii ce reflectă sensibilitatea și specificitatea predictorului sunt superioare în lotul pacienților cu NSTEMI (tabelul 30). Sensibilitatea și specificitatea markerului sunt înalte la pacienții cu NSTEMI, fiind cuprinse în limitele 88.8-90%. Valorile cut-off ale markerului sunt aproape: ≥ 3,3-3,4 pg/ml (tab. 30).

Tabelul 30. Parametrii ROC privind R-IL-6 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.748	≥ 3.40	48.8%	85.0%	66.9%
NSTEMI	0.932	≥ 3.30	88.8%	90.0%	89.4%

Intensitatea inflamației care precedă și este ulterior accentuată de infarctul acut al miocardului reprezintă echilibrul dintre markerii pro- și anti-inflamatori, iar hsCRP este markerul integral al răspunsului inflamator. În studiul nostru hsCRP a demonstrat o valoare predictivă mai joasă decât IL-1β și R-IL-6 (figura 4).

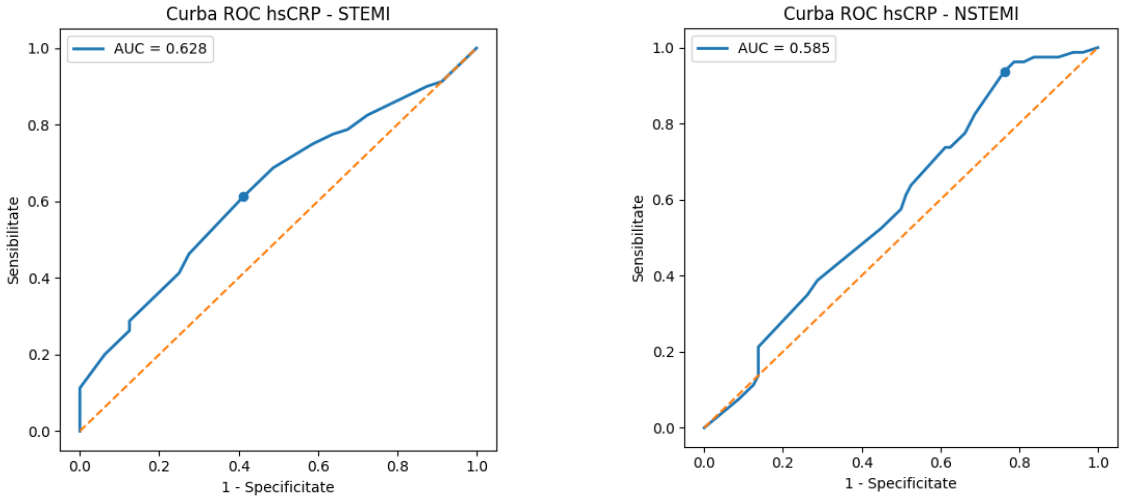


Figura 4. Curba ROC pentru valoarea de la internare a hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Valorile AUC obținute sugerează o capacitate predictivă modestă a hsCRP pentru discriminarea între pacienții decedați și supraviețuitori, totuși mai mare la pacienții cu STEMI: 0.628 (slab-moderată) vs 0.585 (redusă). Totodată, impune sensibilitatea înaltă (93.8%) a markerului privind predicția decesului la pacienții cu NSTEMI (tab. 31)

Tabelul 31. Parametrii ROC privind hsCRP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate
STEMI	0.628	≥ 8.3	61.3%	58.8%
NSTEMI	0.585	≥ 7.2	93.8%	23.8%

Selectina E are un rol important, fiind implicată în principal în migrarea neutrofilelor. Privind riscul decesului valoarea predictivă a Selectinei E este mai evidentă la pacienții cu STEMI (figura 5).

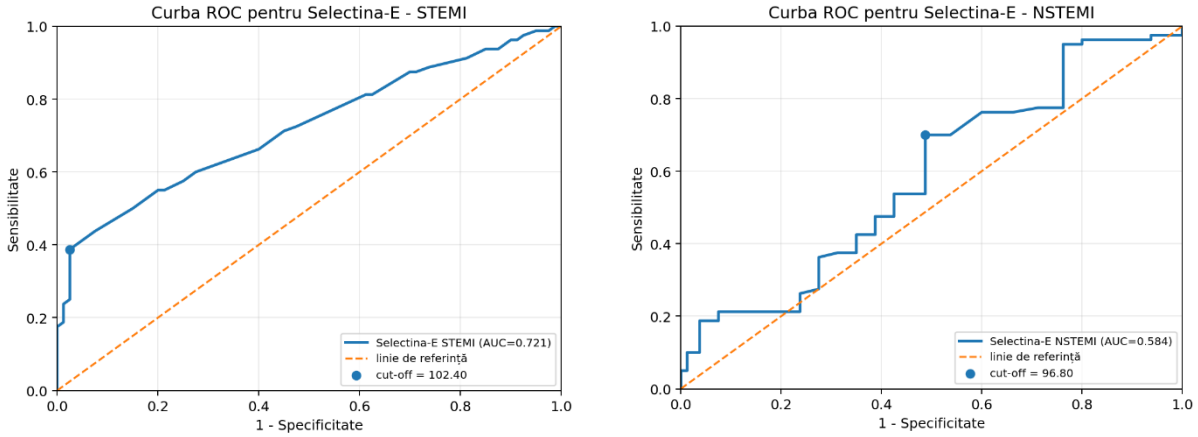


Figura 5. Curba ROC pentru valoarea de la internare a Selectinei E la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Valoarea AUC în STEMI este 0.721, ceea ce indică o capacitate discriminativă bună/moderată pentru predicția decesului. Pragul optim calculat prin indicele Youden este Selectina-E ≥ 102,40 ng/ml, cu sensibilitate de 38.75% și specificitate de 97.50% (tab. 32).

Tabelul 32. Parametrii ROC privind selectina E la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	IC 95% AUC	Prag selectina E	Sensibilitate	Specificitate	Youden J	p
STEMI	0.721	0.642–0.797	≥ 102.40	38.75%	97.50%	0.362	<0.001
NSTEMI	0.584	0.497–0.671	≥ 96.80	70.00%	51.25%	0.212	0.065

În NSTEMI AUC este 0.584 (IC95% 0.497-0.671), sugerând o discriminare modestă. Pragul optim este Selectina-E ≥ 96.80 ng/ml, cu sensibilitate de 70% și specificitate de 51.25%. Rezultatul are valoare orientativă, nu atinge pragul de semnificație statistică (p=0.065). NO nu s-a impus prin valoare predictivă asupra riscului decesului atât la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI (figura 6).

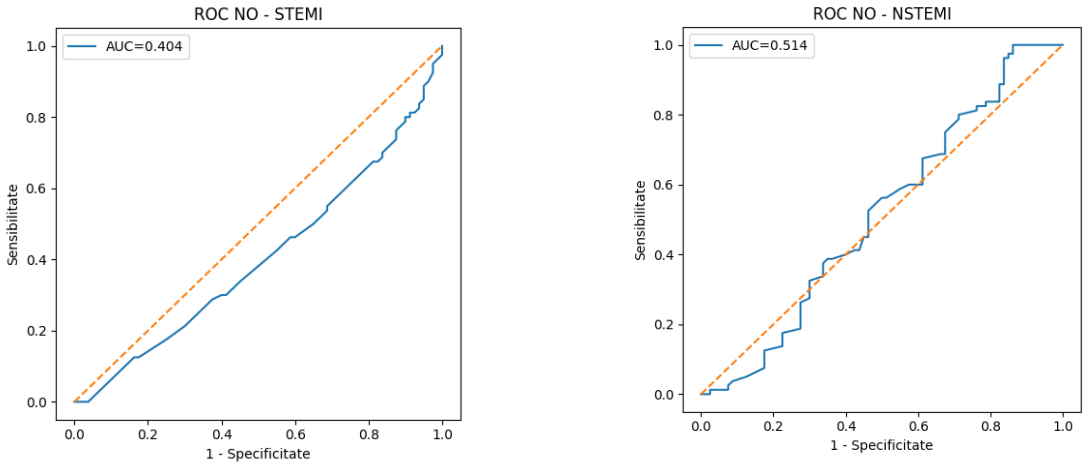


Figura 6. Curba ROC pentru valoarea de la internare a NO la pacienții cu STEMI și NSTEMI

MPE s-au impus ca un marker cu valoare predictivă modestă conform valorii AUC a curbei ROC (0.608) asupra riscului decesului doar la pacienții cu STEMI (figura 7).

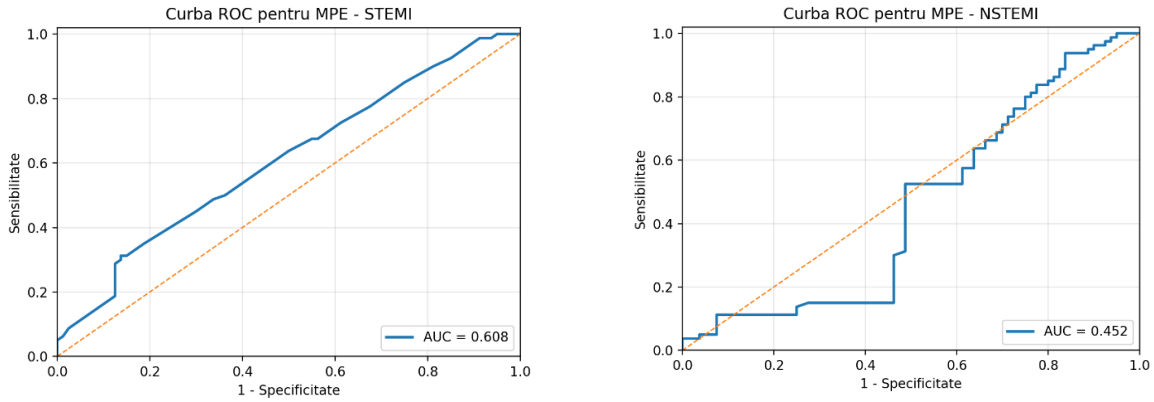


Figura 7. Curba ROC pentru valoarea de la internare a MPE la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Pragul optim identificat prin indicele Youden a fost de 335.1 Nr./ml, cu sensibilitate de 31.2% și specificitate de 86.2%. Rezultatul indică o capacitate discriminativă modestă, cu specificitate relativ mai bună decât sensibilitatea la pragul optim selectat (tab. 33).

Tabelul 33. Parametrii ROC privind MPE la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Youden	Interpretare
STEMI	0.608	335.1	31.2%	86.2%	0.175	Predicție modestă
NSTEMI	0.452	208.9	93.8%	16.2%	0.100	Predicție absentă/slabă

Endocanul, o glicoproteină apreciată drept un marker incipient al disfuncției endoteliale, nu a demonstrat la internare valoare predictivă a decesului (figura 8).

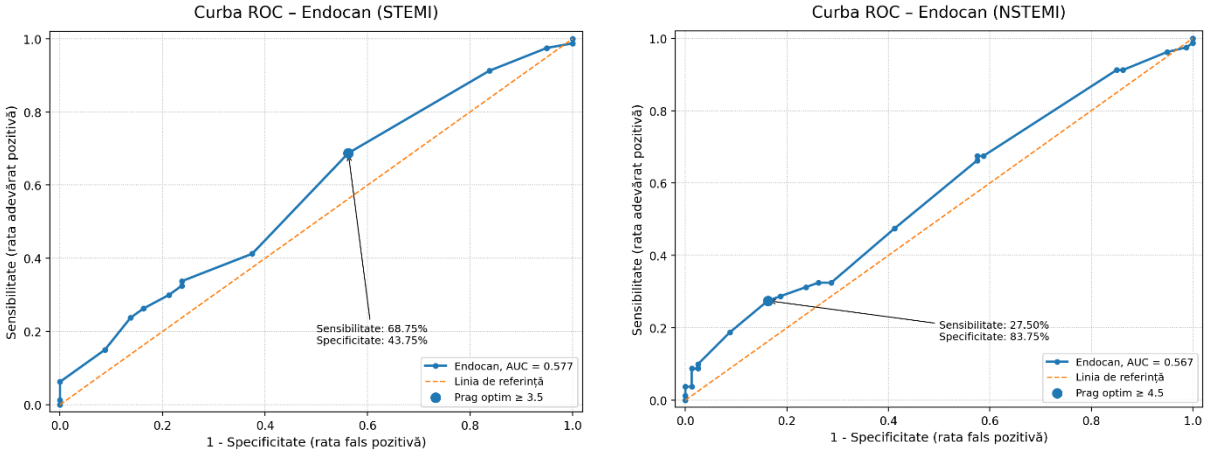


Figura 8. Curba ROC pentru valoarea de la internare a endocanului la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Dacă creșterea nivelului MPE este considerată un semn al leziunii profunde a endoteliului vascular, nivelul endocanului poate crește și în cazul unei inflamații subclinice (de intensitate redusă). Odată cu atenuarea inflamației în ziua a 7-a, diferența nivelului endocanului între loturile pacienților cu STEMI și NSTEMI (decedați vs supraviețuitori) devine considerabil, ceea ce sugerează o ameliorare mai redusă la pacienții decedați. Determinarea endocanului în ziua a 7-a după angioplastie indică o valoare predictivă înaltă a markerului pentru deces (figura 9).

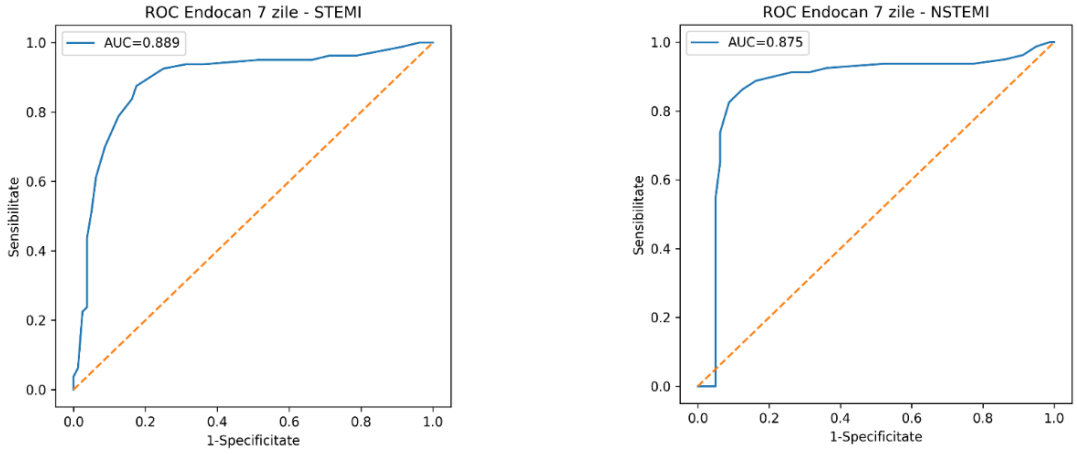


Figura 9. Curba ROC pentru valoarea endocanului în ziua a 7-a la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Potrivit AUC valoare predictivă a endocanului estimat în perioada expresiei macrofagelor M2 este înaltă-foarte înaltă: 0.889 pentru STEMI și 0.875 pentru NSTEMI. Pentru ambele loturi sensibilitatea și specificitatea markerului depășesc 82.5%.

Tabelul 34. Parametrii ROC privind endocanul (la 7 zile după angioplastie) la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Acuratețe
STEMI	0.889	≥ 2.40	87.5%	82.5%	85.0%
NSTEMI	0.875	≥ 2.50	86.2%	87.5%	86.9%

Un marker veritabil al capacității de restabilire funcțională a endoteliului vascular este angiopoietina 2. Apo-2 limitează acțiunea celulelor progenitoare endoteliale și susține disfuncția endotelială. La pacienții cu STEMI conținutul seric al Apo-2 determinat la internare este mai mare, comparativ cu NSTEMI, ceea ce sugerează o expectanță predictivă mai mare a markerului privind decesul la pacienții cu STEMI. Într-adevăr, potrivit curbei ROC, valoare predictivă a Apo-2 privind riscul decesului este mai mare la pacienții cu STEMI (figura 10).

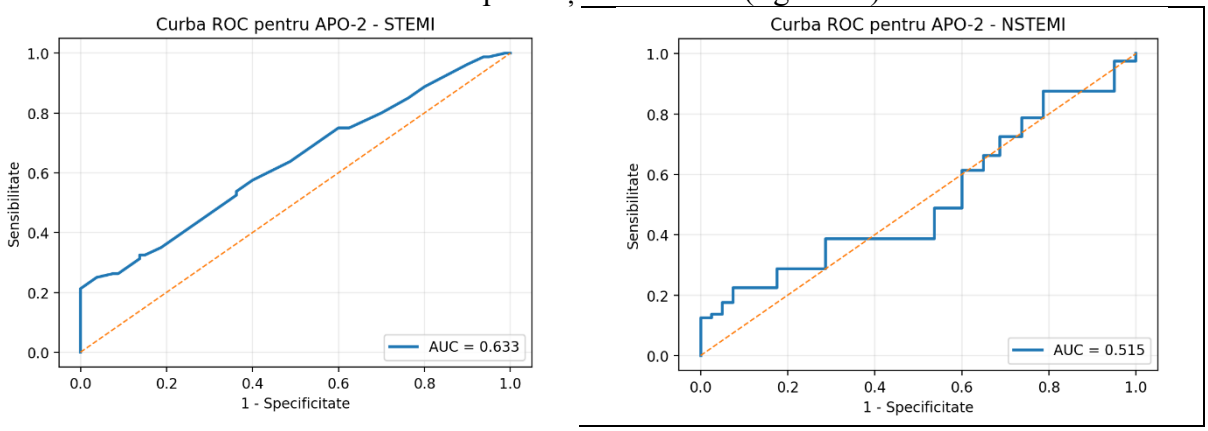


Figura 10. Curba ROC pentru valoarea de la internare a Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Astfel, la pacienții cu STEMI Apo-2 a prezentat o capacitate discriminativă moderată pentru predicția decesului (AUC = 0.633). Pragul optim calculat a fost ≥ 3666.7 pg/ml, cu sensibilitate de 21.2% și specificitate de 100.0%. La pacienții cu NSTEMI, APO-2 a avut o performanță predictivă mai redusă decât în STEMI (AUC = 0.515). Pragul optim calculat a fost ≥ 3574.8 pg/ml, cu sensibilitate de 22.5% și specificitate de 92.5% (tab. 35). Diferența dintre loturile decedați și supraviețuitori este mai mică, ceea ce explică discriminarea ROC mai modestă.

Tabelul 35. Parametrii ROC privind Apo-2 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag APO-2	Sensibilitate	Specificitate	PPV	NPV	Acuratețe	Youden
STEMI	0.633	≥ 3666.7	21.2%	100.0%	100.0%	55.9%	60.6%	0.212
NSTEMI	0.515	≥ 3574.8	22.5%	92.5%	75.0%	54.4%	57.5%	0.150

Răspunsul inflamator augmentat pe fundalul disfuncției endoteliale compromite evident sistemul de control al hemostazei. Raportul Willebrand/ADAMTS13 este un marker al hemostazei primare sau plachetare, iar monomerii de fibrină (MF) sunt un marker al hemostazei secundare în vederea activării sistemului coagulant. MMP, un marker nou al hemostazei, se caracterizează prin capacitatea de activare atât a hemostazei primare, cât și a celei secundare, prin conținutul înalt al factorului plachetar. La internare raportul Willebrand/ADAMTS13 este semnificativ mai mare față de markerul control în ambele loturi de studiu, iar la decedați acesta este peste nivelul supraviețuitorilor cu expectanța predictivă moderată (figura 11).

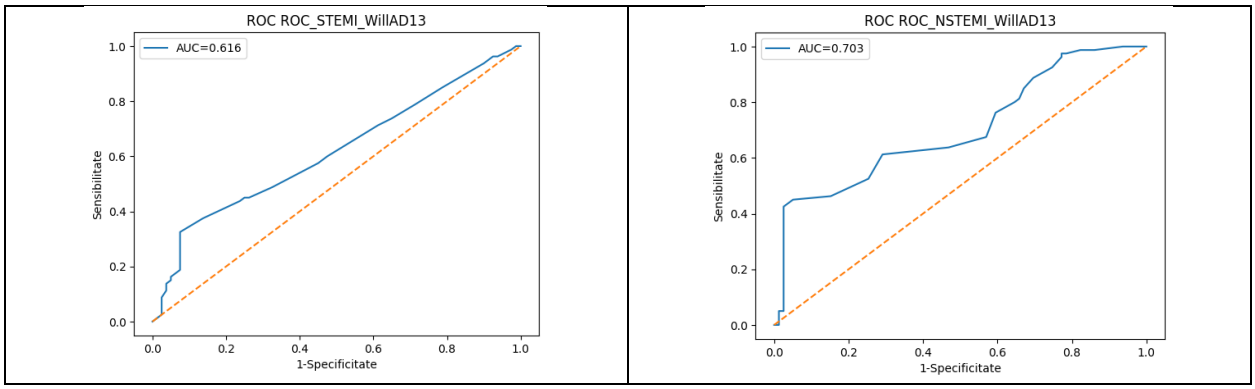


Figura 11. Curba ROC pentru valoarea de la internare a raportului Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Markerul prezintă valoare predictivă pentru mortalitate atât la STEMI, cât și la NSTEMI, performanța fiind mai bună în lotul NSTEMI, inclusiv în ceea ce privește parametrii ROC (tab. 36).

Tabelul 36. Parametrii ROC privind Willebrand/ADAMTS13 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag optim	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Direcția testului
STEMI	0.615	2.80	51.3	76.3	Pozitivă
NSTEMI	0.703	2.90	67.5	67.1	Pozitivă

Expectanța predictivă s-a asociat cu o valoare predictivă a decesului similară inerentă microparticulelor plachetare. Valoarea predictivă a MPP este mai mare la pacienții cu NSTEMI (figura 12). Astfel, AUC se decelează la o valoare de 0.823, ceea ce indică o capacitate discriminativă bună (înaltă-foarte înaltă) a markerului MMP pentru predicția decesului. Pragul optim calculat a fost 327.60, cu sensibilitate 78.8% și specificitate 88.8% (tabelul 37).

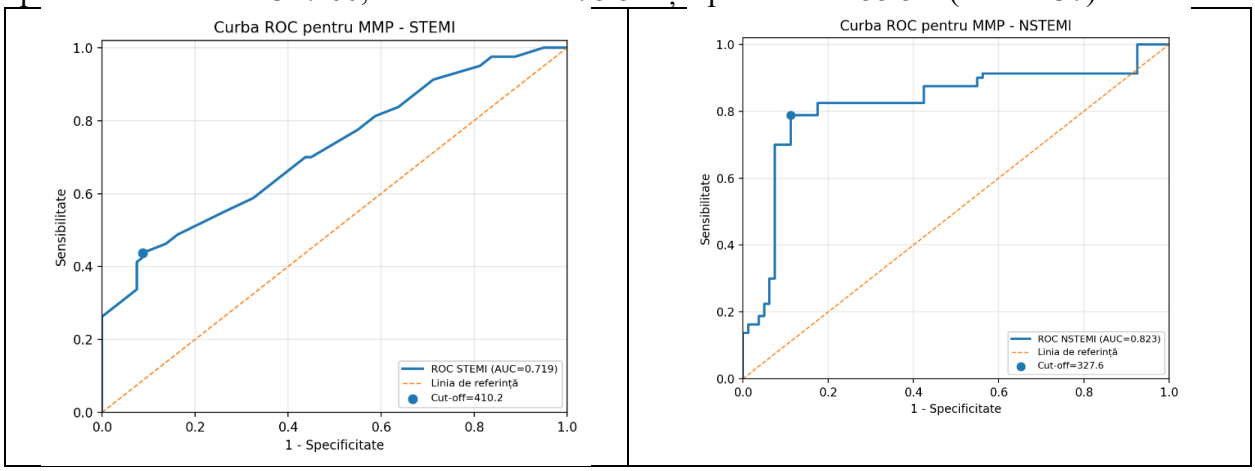


Figura 12. Curba ROC pentru valoarea de la internare a MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

La pacienții cu NSTEMI valoarea AUC a atins nivelul 0.719, ceea ce indică o capacitate discriminativă înalt-moderată a markerului MMP pentru predicția decesului. Pragul optim calculat a fost 410.20, cu sensibilitate 43.8% și specificitate 91.2% (tabelul 37).

Tabelul 37. Parametrii ROC privind MPP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	Prag MMP	Sensibilitate	Specificitate	Youden	Acuratețe	Clasificări corecte
STEMI	0.719	410.20	43.8%	91.2%	0.350	67.5%	108/160
NSTEMI	0.823	327.60	78.8%	88.8%	0.675	83.8%	134/160

Luând în considerare valorile de predicție apropiate ale raportului Willebrand/ADAMTS13 și MPP, se poate sugera evaluarea lor comună, cel puțin pentru a evidenția mecanismul activării statusului pro-coagulant în contextul periclitării hemostazei și, totodată, pentru a desemna ținte terapeutice adecvate. Utilitatea lor predictivă este mai concludentă la pacienții cu NSTEMI. Monomerii de fibrină reflectă riscul formării trombusului de fibrină, ca rezultat al depolimerizării fibrinogenului sub acțiunea sistemului de trombokinază, formarea enzimatică a căruia poate fi în relație strânsă cu creșterea MPP. În STEMI, valorile MF sunt mai mari la pacienții decedați comparativ cu supraviețuitorii, iar curba ROC arată o discriminare bună (figura 13). Rezultatul susține utilitatea MF ca marker prognostic pentru deces la pacienții cu STEMI.

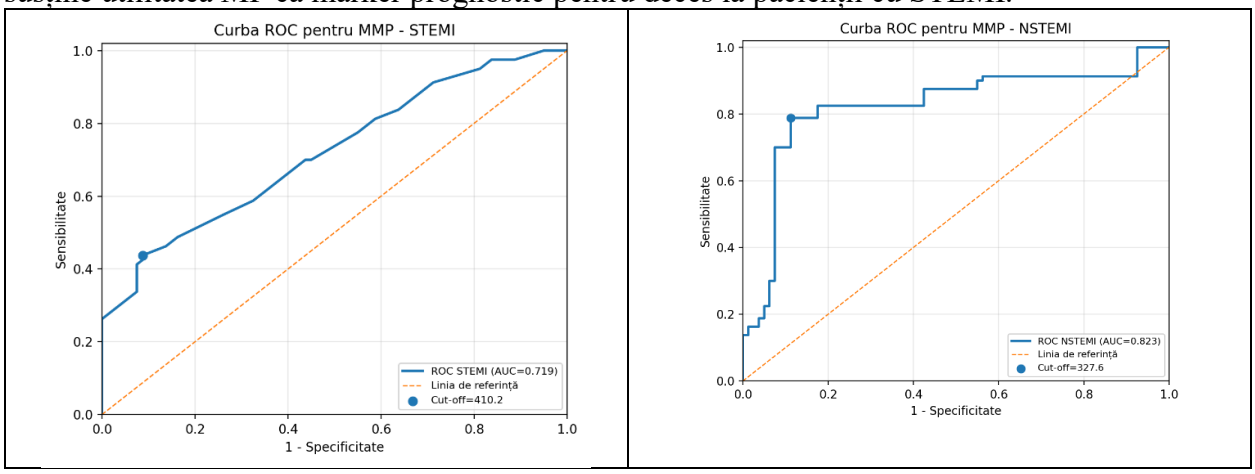


Figura 13. Curba ROC pentru valoarea de la internare a MF la pacienții cu STEMI și NSTEMI

În NSTEMI, AUC este mai modestă decât în STEMI, dar rămâne peste nivelul de nondiscriminare (AUC=0,5). Valorile extreme din lotul supraviețuitorilor NSTEMI cresc variabilitatea și reduc specificitatea la praguri joase, ceea ce trebuie luat în considerare clinic.

Prin urmare, MF are valoare predictivă pentru deces atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI, performanța fiind mai convingătoare pentru pacienții lotului cu STEMI.

În condiții clinice fezabilitatea algoritmului de predicție a decesului consemnează prezența unui număr restrâns de markeri, dar cu valoare predictivă bună și semnificație fiziopatologică relevantă pentru alegerea tratamentului individualizat. În acest context, factorul de diferențiere a creșterii 15 (GDF-15) are un aport deosebit, deoarece reflectă integral interfața formată din inflamație, disfuncția endotelială, stresul oxidativ și hemostază. Curba ROC indică performanța markerului în predicția decesului (figura 14).

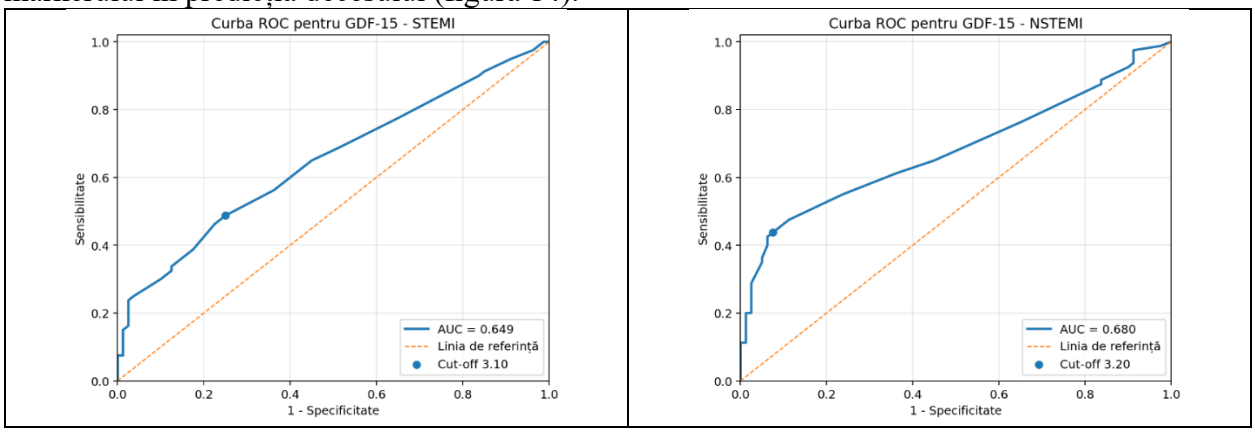


Figura 14. Curba ROC pentru valoarea de la internare a GDF-15 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Pentru pacienții cu STEMI, AUC a fost 0.649 (IC 95%: 0.562-0.731). În lotul NSTEMI AUC a fost 0.680 (IC 95%: 0.594-0.758). Sensibilitatea a fost similară în ambele loturi, iar specificitatea a fost superioară pentru pacienții cu NSTEMI (tab.38).

Tabelul 38. Parametrii ROC privind GDF-15 la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	IC 95% AUC	Prag optim	Sensibilitate	Specificitate	Youden
STEMI	0.649	0.562–0.731	3.10	48.8%	75.0%	0.238
NSTEMI	0.680	0.594–0.758	3.20	43.8%	92.5%	0.363

Așadar, valorile obținute indică faptul că GDF-15 are valoare predictivă asupra decesului în ambele loturi de pacienți, cu performanță comparabilă între STEMI și NSTEMI. În plus, valorile medii ale GDF-15 au fost mai mari în loturile pacienților decedați, comparativ cu supraviețuitorii, atât la STEMI, cât și la NSTEMI, ceea ce justifică și susține utilitatea markerului în predicția riscului de deces. Valoarea NT-proBNP se corelează cu calitatea remodelării cordului, atât în fața revascularizării, cât și pe perioada postinfarct, fundamentul căreia este indispensabil de zona necrozei a miocardului instalată în STEMI și NSTEMI. Estimarea valorii predictive a NT-proBNP a demonstrat relevanța net ridicată pentru pacienții cu STEMI (figura 15).

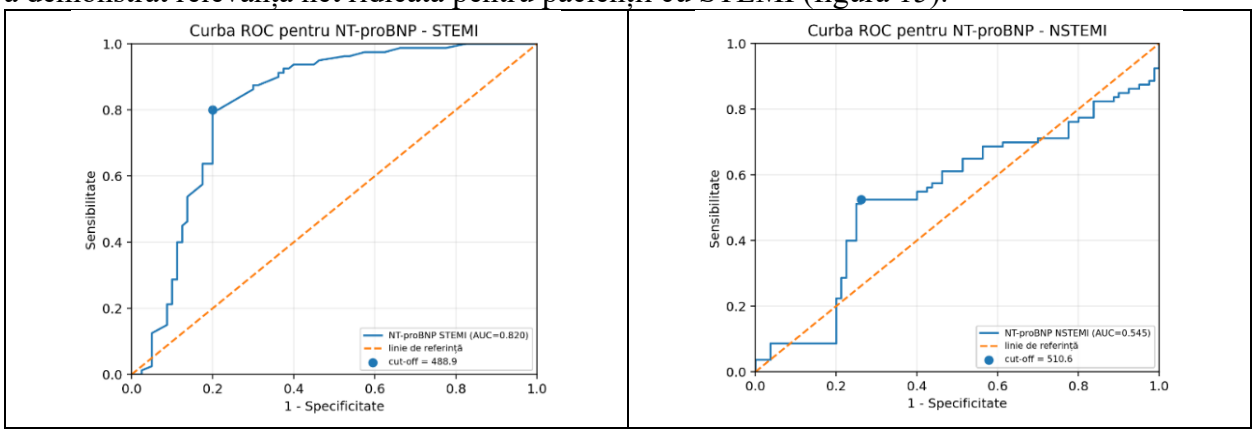


Figura 15. Curba ROC pentru nivelul de la internare a NT-proBNP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

AUC empirică pentru NT-proBNP în acest lot este 0,820 (cu IC95% 0.755–0.886), ceea ce indică o capacitate de discriminare bună pentru predicția decesului. Pragul optim calculat prin indicele Youden este, pentru NT-proBNP, ≥ 488.9 pg/ml, cu valori egale (80.0%) ale sensibilității și specificității (tab.37).

Tabelul 39. Parametrii ROC privind NT-proBNP la pacienții cu STEMI și NSTEMI

Lot	AUC	IC 95% AUC	Prag NT-proBNP	Sensibilitate	Specificitate	Youden J	p
STEMI	0,820	0,755–0,886	≥ 488,9	80,00%	80,00%	0,600	<0,001
NSTEMI	0,545	0,456–0,634	≤ 510,6	52,50%	73,75%	0,263	0,325

În NSTEMI AUC empirică este 0.545 (IC95% 0.456–0.634 cu valoarea p 0,325). Aceasta indică o performanță predictivă nesemnificativă, apropiată de linia de referință. Cut-off-ul empiric obținut în direcția inversă este NT-proBNP ≤ 510,6, cu sensibilitate 52,50% și specificitate 73,75%. Per ansamblu, NT-proBNP izolat nu separă adecvat decedații de supraviețuitori în lotul NSTEMI, lucru care, dimpotrivă, se atestă la pacienții cu STEMI. Valorile crescute ale NT-proBNP reflectă încărcarea hemodinamică, disfuncția ventriculară și severitatea afectării miocardice, fiind concordante cu riscul evolutiv nefavorabil la pacienții cu STEMI.

5. PROFILUL CLINIC ȘI PANOUL MULTIMARKER LA ADMITERE AL PACIENȚILOR CU BCCno

5.1. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu BCCno

Studiul observațional, descriptiv și prospectiv, desfășurat la Institutul de Cardiologie în perioada 2024–2025, a inclus 171 de pacienți consecutivi cu diagnostic confirmat de BCCno.

Criterii de includere:

- ≥18 ani
- simptome anginoase sau echivalente ischemice
- absența stenozelor coronariene ≥50%
- acordul pacientului de a participa în studiu

Criterii de excludere:

- leziuni coronariene obstructive
- valvulopatii severe
- cardiomiopatii avansate
- patologie sistemică cu prognostic sever
- refuzul pacientului de a participa în studiu

Metode de diagnostic:

Examen clinic, ECG, Holter-monitoring ECG, ecocardiografie, teste de efort, coronarografie/CT coronarian, analize de laborator (hemoleucogramă, profil lipidic, glicemie, creatinină și alți parametri biochimici uzuali). Lotul de 80 de pacienți cu BCCno pentru aplicarea panoului multimarker a fost format dintr-un lot de 171 de pacienți cu următoarele caracteristici demografice și clinice (tab.40).

Tabelul 40. Caracteristicile demografice și factorii de risc cardiovascular la pacienții cu BCCno

Factor	Prevalență
Vârstă ≥45 ani (bărbați) / ≥55 ani (femei)	71,8%
Hipertensiune arterială	87,1%
Dislipidemie	83,0%
Diabet zaharat	22,8%
Supraponderalitate/obezitate	68,9%
Obezitate centrală	38,0%
Fumători actuali/foști	16,4%
Stil hipodinamic	34,3%

Postulatele de bază privind analiza lotului:

♦ Studiul confirmă că BCCno corespunzătoare spectrului INOCA, reprezintă o entitate clinică frecventă, cu particularități demografice și clinice distincte. Predominanța femeilor (63,7%) și vârsta medie peste 60 de ani sunt concordante cu literatura internațională, unde INOCA este descrisă ca afectând preponderent femeile aflate la menopauză, în contextul unei vulnerabilități crescute a microcirculației coronariene.

♦ Profilul de risc cardiovascular al lotului — dominat de hipertensiune arterială (87,1%), dislipidemie (83,0%), obezitate (68,9%) și diabet zaharat (22,8%) — sugerează o încărcătură metabolică majoră, consistentă cu mecanismele fiziopatologice ale disfuncției endoteliale și microvasculare. Este bine cunoscut că inflamația cronică de intensitate redusă, rezistența la insulină și disfuncția autonomă contribuie la afectarea microvasculară, chiar în absența leziunilor epicardiale semnificative. Rezultatele obținute se aliniază cu observațiile multiplelor studii recente (WISE, CorMicA, EAPCI Consensus) care subliniază asocierea între sindromul metabolic și ischemia microvasculară.

♦ Simptomatologia anginoasă predomină clinic, majoritatea pacienților prezentând dureri anginoase clasice, adesea precipitate de efort sau stres emoțional. Un sfert dintre pacienți raportează dureri în repaus, iar episoadele matinale sugerează caracterul vasomotor și microvascular al ischemiei, element esențial în BCCno. Prevalența meteosensibilității și a durerilor legate de stres sugerează implicarea componentei neurovegetative în aceste forme de ischemie.
♦ Din punct de vedere paraclinic, o evidență notabilă este menținerea funcției sistolice (FE medie ≥50% la 95,3% dintre pacienți), în contrast cu prezența disfuncției diastolice la 50% din cazuri. Această disociere, prezentă în numeroase studii, reflectă remodelarea concentrică, rigiditatea miocardică și alterarea.
♦ Rezultatele investigațiilor coronariene sunt conforme cu definiția BCCno: peste 60% dintre pacienți nu prezintă nicio leziune epicardială, iar restul au doar plăci neobstructive (<50%). CT-ul coronarian confirmă aceleași tendințe, sugerând o afectare aterosclerotică minimă la nivel epicardial, dar fără a exclude afectarea microvasculară profundă. În ceea ce privește examinările funcționale (ECG, Holter-monitoring ECG, test de efort), modificările ischemice sunt heterogene, de intensitate redusă, reflectând caracterul intermitent și neobstructiv al ischemiei microvasculare. Absența modificărilor pe testele funcționale la un subset mic de pacienți nu exclude diagnosticul, întrucât rezerva de flux coronarian poate fi alterată chiar în lipsa modificărilor ECG evidente.
♦ Structura terapiei administrate demonstrează un nivel bun de aplicare a recomandărilor ESC privind prevenția secundară: utilizarea statinelor, a beta-blocantelor și a inhibitorilor sistemului renină-angiotensină a fost înaltă și stabilă pe parcursul întregului an. Utilizarea crescută a Trimetazidinei reflectă orientarea actuală spre terapii metabolice în angina microvasculară, având beneficii demonstrate în reducerea simptomelor și îmbunătățirea toleranței la efort.

5.2. Evaluarea panoului multimarker la pacienții cu BCC nonobstructivă

Markerii de bază ai inflamației sunt prezentați în tabelul 41.

Tabelul 41. Nivelurile circulante ale markerilor inflamației la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	p
IL-1β (pg/ml)	5,13±0,68 Mediana: 5,15	7,45±1,18 Mediana: 7,6	+45,2%	<0,001
IL-6 (pg/ml)	4,36±0,64 Mediana: 4,38	4,53±1,75 Mediana: 4,15	+3,9%	=0,241
R-IL-6 (pg/ml)	1,24±0,35 Mediana: 1,3	2,34±0,7 Mediana: 2,4	+88,7%	<0,001
IL-10 (pg/ml)	7,77±0,98 Mediana: 7,55	7,35±1,8 Mediana: 7,55	-5,4%	=0,0529
hsCRP (mg/L)	1,45±0,41 Mediana: 1,42	3,93±1,39 Mediana: 4,35	+171%	<0,001
TNF-α (pg/ml)	5,85±0,92 Mediana: 5,75	6,28±1,44 Mediana: 7,0	+7,4%	=0,024
Neopterina (nM/L)	3,48±0,72 Mediana: 3,49	3,72±0,95 Mediana: 3,6	+6,9%	=0,0547
Neopterina (nM/L) *	3,48±0,72 Mediana: 3,49	5,16±0,58 Mediana: 5,23	+48,3%	<0,001

***Legendă**: Neopterina estimată la pacienții la care s-a identificat prezența AAETAR n=16; ±% devierile relative ale valorii markerului în BCCno față de control; p – semnificația vs control*

Datele obținute indică că răspunsul inflamator la pacienții cu BCC nonobstructivă este augmentat, o evidență firească în cadrul unei valori medii a PCRhs >3 (3,93±1,39 mg/mL) ce

indică, potrivit consensului AHA/ACC/ESC, prezența unui risc cardiovascular înalt. Conținutul seric al markerului primar al inflamației, IL-1β, depășește semnificativ cu 45,2% valoarea control. Indiferent de natura factorilor neinfecțioși care declanșează răspunsul inflamator, IL-1β este primul marker expresat de celule expuse acțiunii DAMP (Damage Associated Molecular Pattern) și calificat drept barometrul estimativ. Trialul CANTOS a demonstrat de altfel eficiența inhibitorului IL-1β, Canakinumab, la pacienții cu infarct miocardic vechi și valori crescute ale hsCRP și TNF-α. Totuși, nivelul circulant al IL-6 crește nesemnificativ, în timp ce receptorul său solubil, R-IL-6, a excedat markerul control cu 88,7%. De menționat că anume IL-1 și R-IL-6 au fost decelați ca predictori ai decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI. Markerul pro-inflamator clasic, TNF-α, este în creștere față de control doar cu 7,5%, dar decalajul incremental este semnificativ. Arsenalul markerilor inflamației este completat continuu în baza evidențelor noi obținute în diferite studii, neopterina fiind în acest context un marker care reflectă în același timp și inflamația imună. În acest context neopterina a prezentat interes la pacienții, la care s-a constat prezența în sânge a anticorpilor activatori ai receptorului ETA al ET-1 (AAET-AR) ca urmare a prezenței diferitor afecțiuni autoimune. În studiul nostru neopterina a crescut în lotul general nesemnificativ, cu 6,9% (p=0,0547), dar la cei 16 pacienți cu diferite titre de AAETAR markerul a avut un spor semnificativ față de control de 48,3%. Prin urmare, neopterina poate pretinde la valoarea de predictor important al DMC la pacienții cu diferite maladii autoimune (de exemplu, artrita reumatoidă, sclerodermia, psoriazisul etc), nivelul acestuia reflectând veritabil gradul de activare a macrofagelor. Important este de menționat, că la pacienții cu patologia reumatică autoimună incidența DMC este crescută, iar valoarea indicelui rezervei de perfuzie a miocardului se atestă redusă. Un grad moderat de intensificare a inflamației la pacienții cu BCC nonobstructivă ar fi datorat în parte expresiei normale a IL-10, markerul anti-inflamator care temperează augmentarea răspunsului inflamator prin inhibiția expresiei markerilor pro-inflamatori. IL-10 este depreciată nesemnificativ doar cu 5,4% (p=0,0529). Severitatea disfuncției endoteliale, potrivit analizei markerilor principali, este la pacienții cu BCC nonobstructivă inferioară, comparativ cu STEMI și NSTEMI (tab.42).

Tabelul 42. Nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	P
MPE (CD144+) (Nr.ml)	145,58±10,46 Mediana: 148,39	158,44±55,69 Mediana: 133,25	+8,8%	=0,0892
Endocan (ng/ml)	1,27±0,41 Mediana: 1,3	1,52±0,57 Mediana: 1,5	+19,7%	=0,002
NO (μM/L)	74,21±8,47 Mediana: 73,1	63,75±14,77 Mediana: 63,7	-14,1%	<0,001
Apo-2 (pg/ml)	2146,07±122,94 Mediana: 2149	2719,64±396,71 Mediana: 2848,95	+27,4%	<0,001
CPE (Nr./μL)	499,15±63,40 Mediana: 492,45	472,12±117,36 Mediana: 491,95	-5,4%	=0,0543

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCCno vs control; p – semnificația vs control*

Nivelul circulant al microparticulelor endoteliale (MPE), un marker nou al leziunii celulelor endoteliale nu diferă semnificativ de markerul control: creșterea este doar de 8,8% (p=0,0892). Endocanul, glicoproteida glicocalixului din membrana endoteliocitului care fisionează sub acțiunea diferitor factori (radicali liberi de oxigen și azot, citokine proinflamatoare, AGEs etc.) are totuși un nivel sangvin crescut cu 19,7% (p=0,002) față de control. Această creștere se asociază cu scăderea NO cu 14,1% (p<0,001), care poate fi explicată apreciat drept un mecanism crucial de periclitare a microcirculației coronariene. Leziunea și disfuncția endotelială sunt procese

reversibile atât în contextul unei evoluții naturale favorabile, cât și pe fundalul unui tratament adecvat și eficient. Nivelul circulant al CPE nu este depreciat semnificativ față de control, scăderea constituind 5,4% (p=0,0543). Totuși, potențialul lor de endotelizare este diminuat din cauza majorării semnificative a angiopoietinei 2 (Apo-2) cu 27,4%. Apo-2 compromite inserția CEP în zona endoteliului lezat, determinând în consecință perturbarea re-endotelizării, menținerea unui nivel scăzut de NO, fapt ce rezultă în afectarea reactivității coronariene la nivelul microcirculației, manifestată printr-o valoare a rezervei fluxului coronarian al miocardului <2, criteriul fiziopatologic de bază al DMC. Inflamația și disfuncția endotelială sunt în plan fiziopatologic componente importante ale interfeței NETozei, un fenomen care a fost depistat concludent la pacienții cu sindromul coronarian acut, conform nivelurilor circulante semnificativ crescute ale markerilor specifici. În urma NETozei se produce activarea stresului oxidativ, eliberarea proteazelor care vor fisiona matricea extracelulară, declanșarea apoptozei celulelor din miocard și peretele vaselor coronariene. La pacienții cu BCC nonobstructivă examinați în studiul nostru markerii NETozei sunt elevați față de control, dar creșterea nu este semnificativă statistic (tab. 43).

Tabelul 43. Nivelul circulant al markerilor NETozei la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	P
MMP-8 (ng/ml)	28,81±6,45 Mediana: 28,7	30,78±9,08 Mediana: 30,55	+8,8%	=0,0767
Elastaza (ng/ml)	16,16±4,14 Mediana: 15,8	17,63±6,09 Mediana: 15,6	+9,1%	=0,0553
MPO (U/ml)	29,25±5,87 Mediana: 28,9	31,34±9,2 Mediana: 31,7	+7,1%	=0,0624
Selectina E (ng/ml)	64,36±7,93 Mediana: 63,65	71,14±11,73 Mediana: 63,55	+10,5%	=0,0791

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCCno vs control; p – semnificația vs control*

De menționat sporul MMP-8 cu 8,8%, elastazei neutrofilelor cu 9,1%, mieloperoxidazei cu 7,1% și al selectinei E cu 10,5%. Expresia temperată a selectinei E corespunde clar nivelului normal al IL-10 și al MPE. Inflamația și disfuncția endotelială sunt reperele de bază ale mecanismului microspastic al DMC și, respectiv, al BCC neobstructive. Acestea pot influența esențial și evoluția microtrombozei difuze, estimarea și predicția căreia necesită efectiv analiza markerilor hemostazei (tab.44).

Tabelul 44. Nivelul circulant al markerilor hemostazei la pacienții cu BCC nonobstructivă

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	P
MF (mg/ml)	4,54±0,63 Mediana: 4,4	4,75±0,94 Mediana: 4,78	+4,6%	=0,0716
MPP, CD62P (1/μL)	161,37±16,85 Mediana: 158,8	175,46±67,77 Mediana: 148,3	+8,7%	=0,059
vWillebrand/ ADAMTS13 (u.c.)	1,26±0,38 Mediana: 1,3	1,89±0,59 Mediana: 1,8	+50%	<0,001

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCCno vs control; p – semnificația vs control*

Spre deosebire de SCA la pacienții cu BCCno statusul coagulant asociat hemostazei secundare nu este activat, dat fiind nivelul nesemnificativ majorat al monomerilor de fibrină cu 4,6% versus control (p=0,0716). În același timp nivelul circulant al microveziculelor sau microparticulelor plachetare (MPE) este de asemenea majorat nesemnificativ cu 8,7% (p=0,059),

fapt ce indică că hemostaza primară sau plachetară corespunzătoare mecanismului de activare prin MPE nu este compromisă. Totuși, controlul hemostazei plachetare este în BCC nonobstructivă afectat, dată fiind majorarea semnificativă cu 50% a valorii raportului factorul Willebrand/ADAMTS13. Această creștere sugerează o capacitate redusă a sistemului natural de atenuare a activității factorului Willebrand este compromisă. Creșterea conținutului seric al factorului Willebrand este în raport direct cu majorarea endocanului, întrucât fisiunea glicocalixului endoteliocitului este asociată cu eliberarea din granulele Weibel-Palade a factorului Willebrand, care va declanșa adeziunea plachetelor la receptorii de colagen exprimați subendotelial. Prin urmare, aprecierea valorii factorul Willebrand/ADAMTS13 este un mijloc util pentru investigarea mecanismului microtrombotic al DMC și BCCno. Mecanismul microvasospastic al DMC și BCCno se dezvoltă pe fondul disfuncției endoteliale, dar poate fi cauzat și de activarea neuroendocrină manifestată prin acumularea excesivă a factorilor cu efect vasoconstrictor. În acest context am apreciat nivelurile circulante ale factorilor plauzibili (tab.45).

Tabelul 45. Nivelul circulant al markerilor activității neuroendocrine la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	P
Neprilizina (ng/ml)	0,49±0,38 Mediana: 0,34	0,94±0,36 Mediana: 0,9	+91,8%	<0,001
Ang1-7/Ang II (u.c.)	0,88±0,064 Mediana: 0,88	0,69±0,55 Mediana: 0,5	-21,6%	=0,0053
AAETAR (ng/dL)	0 Mediana: —	4,84±0,8 (n=16) Mediana: 4,29	—	<0,001
Adrenomedulina (pg/ml)	12,82±2,99 Mediana: 12,94	20,55±4,68 Mediana: 20,21	+60,3%	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	142,44±17,25 Mediana: 142,88	151,23±45,16 Mediana: 152,17	+6,4%	>0,05
Catestatina (ng/ml)	1,75±0,34 Mediana: 1,77	0,85±0,27 Mediana: 0,87	-51,5%	<0,001

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCCno vs control; p – semnificația vs control*

Nivelul neprilizinei este aproape dublu față de valoarea din lotul de control (+91,8%). Această observație este însemnată în plan conceptual, inclusiv și prin prisma beneficiului cunoscut al inhibitorului neprilizinei (sacubitril) asupra perturbării homeostaziei circulatorii. La pacienții cu BCCno valoarea raportului Ang 1-7/Ang II este semnificativ redusă cu 21,6% (p=0,0053) în special pe contul scăderii Ang 1-7, o posibilă explicație fiind excesul de neprilizină. Un rezultat nou identificat constă în faptul că la 16 pacienți cu BCCno s-a determinat prezența AAETAR, nivelul circulant mediu constituind 4,84±0,8 ng/dL. La majoritatea din acești pacienți (14 din 16; 87,5%) s-a stabilit impactul autoimun inerent artritei reumatoide și psoriazisului. O fațetă deosebită a rolului activării neuroendocrine în geneza DMC și BCCno se impune prin activarea simpatoadrenergică. Drept dovadă se anunță micșorarea semnificativă cu 51,5% a catestatinei, oligopeptidă care inhibă, la nivelul nucleelor ventrolaterale ale bulbului rahidian, activarea simpatică centrală. Prin urmare, reducerea raportului Ang 1-7/Ang II și activarea simpatică întemeiază mecanisme importante ale DMC și BCCno în raport cu patternul plauzibil microvasospastic. Evoluția BCCno indiferent de superioritatea paternelor fiziopatologice este asociată cu remodelarea coronarelor și a miocardului ce se desfășoară în contiguitate cu procesul de ateroscleroză, markerii căreia pot fi predictori ai DMC (tab.46).

Tabelul 46. Nivelul circulant al markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	P
GDF-15 (ng/mL)	1,29±0,44 Mediana: 1,4	2,45±0,75 Mediana: 2,5	+89,9%	<0,001
FGF-21 (pg/ml)	64,29±6,39 Mediana: 63,9	66,36±8,09 Mediana: 65,4	+3,2%	=0,0532
TGF-1β (ng/ml)	4,85±0,87 Mediana: 4,7	5,11±1,36 Mediana: 4,7	+5.4%	=0,1
Sindecanul 1 (ng/ml)	125,86±7,39 Mediana: 125,9	128,25±15,81 Mediana: 124,6	+1,9%	=0,0601
Galectina 3 (ng/ml)	3,52±0,78 Mediana: 3,51	3,81±1,28 Mediana: 3,55	+8,2%	=0,05789
MMP-2 (ng/ml)	2,95±0,77 Mediana: 2,85	3,81±1,28 Mediana: 3,4	+8,2%	=0,0511
MMP-9 (ng/ml)	14,71±2,64 Mediana: 14,65	16,35±7,87 Mediana: 13,45	+11,1%	=0,0614

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCCno vs; p – semnificația vs control*

Spre deosebire de SCA, markerii estimați la pacienții cu BCCno nu demonstrează, cu excepția GDF-15, valoare diagnostică expectativă. Semnificația fiziopatologică a GDF-15 este în contextul evoluției DMC este insuficient clarificată și necesită dovezi suplimentare. Interesul nostru pentru acest marker a fost motivat de câteva relatări din literatura de specialitate, potrivit cărora GDF-15 este un predictor al DMC la pacienții cu STEMI, precum și prin faptul confirmării acestei evidențe și în studiul nostru, inclusiv în privința capacității lui de predicție a decesului. Conceptul clasic al BCCno coroborează justificat rolul cheie al aterosclerozei, deși chiar la o vârstă înaintată obstrucția arterelor epicardice în multe cazuri se estimează sub 50%. Este important în acest context caracterul modificării markerilor fideli ai aterogenității, precum și ai stresului oxidativ, care asociază acest proces în relații reciproce cu inflamația (tab. 47).

Tabelul 47. Nivelul circulant al markerilor stresului oxidativ și aterogenității la pacienții cu BCCno

Marker	Control (n=60) M±SD și mediană	BCCno (n=80) M±SD și mediană	±%	p
NOX-2 (pg/ml)	21,64±4,54 Mediana: 21,15	28,93±8,36 Mediana: 30,5	+33,7%	<0,001
DAM (µmol/L)	4,42±0,64 Mediana: 4,4	4,82±1,28 Mediana: 4,8	+9,05%	=0,0136
PPOA (µmol/L)	41,83±4,53 Mediana: 40,8	50,26±7,15 Mediana: 49,7	+20.2%	<0,001
Paraoxonaza-1 (nM/mL)	421,55±25,14 Mediana: 419,85	314,32±52,38 Mediana: 316,8	-25,4%	<0,001
HDL-oxi (u.c.)	1±0,15 Mediana: 1	2,47±0,9 Mediana: 2,46	+147%	<0,001

***Legendă**: ±% - devierile relative ale markerului în BCC vs control; p – semnificația vs control*

Datele obținute indică activarea stresului oxidativ la pacienții cu BCCno, evidențiată prin creșterea semnificativă a nivelului seric al NOX-2 cu 33,7%, precum și a produselor de bază alele peroxidării lipidelor și a proteinelor: DMA cu 9,05% și PPOA cu 20,2%. Activarea stresului oxidativ ar explica și deficitul de NO, luând în considerare faptul că metabolizarea prematură a oxidului nitric este rezultatul interacțiunii acestuia cu anionul superoxid, rezultând în formarea peroxinitritului, un produs cu acțiune vasoconstrictoare și citotoxică (declanșează inflamația, apoptoza, migrarea și proliferarea celulară). Estimarea nivelului aterogenității a avansat pe parcursul identificării unor noi markeri utili: de la indicii profilului lipidic și markerii disfuncției endoteliale până la paraoxonaza-1, LDL-oxi și HDL-oxi.

În studiul nostru am apreciat nivelul Paraoxanazei-1 și HDL-oxi, markeri care reflectă capacitatea de sechestrare a colesterolului din zona sub-intimii: paraoxonaza-1 atenuează oxidarea moleculei de HDL, fapt ce rezultă în ameliorarea procesului de sechestrare. Nivelul HDL-oxi este majorat considerabil, decalajul incremental față de control fiind de 147%. Cauza creșterii cotei de HDL modificat prin oxidare este reducerea semnificativă a nivelului paraoxonazei-1 cu 25,4%. Respectiv, paraoxonaza-1 poate fi acceptată drept un marker veritabil al activității procesului de ateroscleroză, precum și drept o țintă terapeutică.

SINTEZA REZULTATELOR

Rezultatele studiului indică o rată a decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI similară (16,3% și 15,5%, respectiv) la 12 luni. Explicația plauzibilă a acestui fenomen ar fi asociată cu leziunea de reperfuzie a miocardului mai pronunțată în NSTEMI, având în vedere creșterea mai mare a H-FABP, rezultat compatibil cu conceptul lui Heusch și care susține importanța estimării dinamicii acestui marker pe perioada admitere-24 de ore. Mai mult, suportul fiziopatologic al acestuia constă în augmentarea NETozei și a răspunsului inflamator, fapt ce argumentează oportunitatea de temperare farmacologică a acestor fenomene pe perioada de reperfuzie. Statusul pre-procedural al pacienților cu STEMI și NSTEMI excelează prin modificări similare ale markerilor față de control, iar o legitație comună evidențiată exprimă variațiile semnificative ale markerilor la decedați vs supraviețuitori. Răspunsul inflamator la pacienții decedați se caracterizează prin valori mai mari ale IL-1β și R-IL-6, fapt constatat și în alte studii privind corelarea lor cu evoluția clinică precară a pacienților cu STEMI și NSTEMI [15, 16]. Neopterina semnificativ majorată reflectă și angrenarea sistemului imunitar, iar corelarea ei cu activitatea ARN-azei evidențiază și rolul familiilor de micro-ARN [17]. Endocanul și Apo-2, markeri noi ai disfuncției endoteliale, se impun prin elevări semnificativ mai mari la decedați vs supraviețuitori la pacienții cu STEMI și NSTEMI, entități decantate și în alte cercetări privind valoare lor de predicție în SCA [18, 19]. Nivelul superior al MMP și raportului Willebrand/ADAMTS13, precum și al GDF-15 și FGF-21 la decedați indică aportului evenimentelor protrombotice și remodelării cardiovasculare în evoluția postinfarct a pacienților cu STEMI și NSTEMI, iar NT-proBNP s-a estimat crescut numai în STEMI. Un marker nou al activității neuroendocrine, raportul Ang 1-7/Ang II, este semnificativ depreciat la decedați atât cu STEMI, cât și NSTEMI. Markerii cu puterea predicției înaltă și foarte înaltă privind riscul decesului, conform valorii AUC identificată în cadrul curbei ROC (0,823-0,932) la perioada de admitere sunt IL-1β, R-IL-6, MMP și NT-proBNP. Endocanul are o predicție înaltă în STEMI și NSTEMI în estimarea în ziua a 7-a după angioplastie. Aplicarea panoului multimarker la pacienții cu BCCno a țintit spre evidențierea markerilor cu valoare diagnostică privind DMC, având în baza adjudecării 3 revendicări cruciale: (1) devierile maxime ale markerilor față de control; (2) raportul markerilor cu valoarea lor corespunzătoare pacienților cu STEMI și NSTEMI la ziua a 7-a după angioplastie, când (3) revascularizarea miocardului nu exonerează prezența DMC prezentă atât până la angioplastie, cât și indusă de manevra acesteia. În acest context de menționat următorii markeri: IL-1β, R-IL-6, Apo-2, NO, CEP, Ang 1-7/Ang II, MMP, Willebrand/ADAMTS13 și GDF-15. Întrucât Apo-2 reprezintă un marker fidel al rigidității și rezistenței arteriolelor coronariene, care determină indicele diagnostic cheie al DMC, rarefierea capilarelor și afectarea reactivității coronariene la acțiunile vasodilatatoare și constrictoare [20] poate susține investigarea sa ca alternativă la NO,

CEP și Ang 1-7/Ang II. Astfel, 6 markeri, IL-1β, R-IL-6, Apo-2, MMP, Willebrand/ADAMTS13 și GDF-15 pot forma nu numai algoritmul diagnostic al DMC, dar consolida și reperele tratamentului individualizat în baza mecanismelor patogenetice inerente. În plus, conotația estimativă a GDF-15 privind DMC la pacienții cu BCCno este în acord cu relevanța diagnostică a markerului la pacienții cu STEMI descrisă și de alți autori [21, 22], fiind abordat și rolul markerului în predicția pe termen durată a mortalității la pacienții cu SCA [23].

CONCLUZII GENERALE

1. Rata decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după angioplastie estimată într-un lot de 558 pacienți și, respectiv, 614 pacienți este comparabilă, măsurând corespunzător 16,3% și 15,5%. Pe perioada spitalizării (în medie 5-7 zile) rata decesului pacienților cu STEMI este notabil mai mare, comparativ cu NSTEMI: 7,3% vs 3,3%.
2. Evaluarea panoului multimarker la internare evidențiază devieri semnificative față de control ale celor 44 de markeri, atât la pacienții cu STEMI, cât și la cei cu NSTEMI. Totodată, la pacienții decedați cu STEMI și NSTEMI s-a identificat un set de markeri care diferă semnificativ vs supraviețuitorii: IL-1β (+25,4%), R-IL-6 (+51,1%), NO (-6%), Apo-2 (+8,7%), MMP (+40,8%), Willebrand/ADAMTS13 (+35,9%), Ang1-7/Ang II (-20,9%), GDF-15 (+43%) și FGF-21 (+7,3%), care indică aportului fiziopatologic al inflamației, disfuncției endoteliale și a hemostazei, activității neuroendocrine și remodelării miocardului. La decedații cu STEMI s-a identificat și creșterea semnificativă a NT-proBNP (45%), MPE și selectinei E (8,6%), iar la decedații cu NSTEMI a excelat endocanul (+11,2%) și paraoxonaza-1 (-7,6%).
3. Un marker nou al activității neuroendocrine, AAETA (anticorpul activator al receptorului de tip A al ET-1), care induce vasoconstricție și constricție coronariană asemănătoare celor induse de ET-1, a fost detectat la internare în sânge la 20 de pacienți decedați cu STEMI și la 16 decedați cu NSTEMI, valoarea medie a markerului fiind în limitele 3,53-3,64 ng/dL. La supraviețuitorii cu STEMI și NSTEMI markerul AAETA nu s-a identificat la niciun pacient. Astfel, la pacienții cu SCA asociat cu afecțiuni autoimune prezența acestui marker poate fi un predictor al riscului decesului la distanța de 12 luni.
4. Determinarea odds ratio a scos în evidență 8 markeri comuni pentru pacienții STEMI și NSTEMI, pentru care raportul de șanse pentru deces este >2: IL-1β, R-IL-6, Apo-2, MMP, Willebrand/ADAMTS13, Ang1-7/Ang II, GDF-15 și FGF-21. Calcularea AUC (Area Under Curve) în contextul construcției curbei ROC a demonstrat puterea predicției excelentă pentru riscul decesului în STEMI a IL-1β (AUC=0,914; cut-off >7,9 pg/ml) și NT-proBNP (AUC=0,820; cut-off > 488,9 pg/ml); pentru NSTEMI a excelat R-IL-6 (AUC = 0,932; cut off >3,3 pg/ml) și MPP (AUC = 0,823; cut-off > 327,6 CD62P, 1/μL). Endocanul s-a impus cu putere de predicție înaltă similară pentru pacienții cu STEMI (AUC = 0,889; cut-off > 2,4 ng/ml) și NSTEMI (AUC = 0,875; cut-off > 2,5 ng/ml), numai pentru valoarea din ziua a 7-a.
5. Evaluarea leziunii miocardice în perioada de reperfuzie (24 de ore față de internare) a evidențiat o creștere semnificativ mai mare a H-FABP și AIM la pacienții decedați față de supraviețuitori: în STEMI cu 102,3% și, respectiv, cu 66,7%, iar în NSTEMI cu 114% și, respectiv, 120%. Totodată, în NSTEMI decedații s-au impus printr-un spor semnificativ mai mare al acestor markeri vs decedații cu STEMI: H-FABP cu 22,3%, iar AIM cu 35,4%, fapt ce confirmă conceptul lui Heusch care a demonstrat in cercetări fundamentale dependența inversă între toleranța miocardului în reperfuzie și precondiționarea ischemică. Leziunea de reperfuzie a miocardului mai considerabilă în NSTEMI s-a asociat cu o periclitare mai notabilă a răspunsului inflamator, disfuncției endoteliale, hemostazei și a NETozei, potrivit dinamicii comparative a markerilor: IL-1β, MPP, MPE, endocanul, elastaza, MMP-8 și MPO, precum și GDF-15.
6. În ziua a 7-a după angioplastie componentele interfeței patogenetice studiate se ameliorează, potrivit panoului multimarker în toate loturile, dar mai evident la supraviețuitorii atât cu STEMI, cât și NSTEMI. La începutul remodelării postinfarct a miocardului, pacienții care au decedat

ulterior prezintă modificări nefavorabile și semnificative statistic, comparativ cu supraviețuitorii, ale markerilor principali ai inflamației (IL-1β, R-IL-6, IL-10), disfuncției endoteliale (endocanul și NO), hemostazei (Willebrand/ADAMTS13), NETozei (elastaza) și remodelării miocardului (GDF-15 și MMP-9). De menționat că majoritatea acestor markeri au avut la internare un raport de șanse >2, iar IL-1β, R-IL-6 și endocanul se găsesc și în lista markerilor cu predicție înaltă și foarte înaltă privind riscul decesului, conform valorii AUC din curba ROC.

7. Analiza panoului multimarker aplicat la pacienții cu BCCno a identificat devieri semnificative concludente față de control a markerilor, majoritatea dintre care s-au impus prin valoare predictivă asupra riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI: IL-1β și R-IL-6, endocanul, Apo-2, NO, CEP, MMP, Willebrand/ADAMTS13, raportul Ang1-7/Ang II și GDF-15. Acești markeri pot fi propuși pentru investigarea DMC, pe baza legăturii lor cu mecanismele endotipurilor fiziopatologice. Apo-2 reflectă rigiditatea arteriolelor coronariene, un factor al creșterii indicelui de rezistență și poate integra, substituind endocanul, NO, CEP, Ang1-7/Ang II; astfel că algoritmul diagnostic al DMC se reduce la 6 markeri: IL-1β, R-IL-6, Apo-2, MMP, Willebrand/ADAMTS13 și GDF-15. Important, că BCCno s-a manifestat printr-o aterogenitate notabilă, dată fiind creșterea cu 147% a valorii HDLoxi pe fundalul reducerii cu 25,4% a nivelului paraoxonazei-1.

8. Algoritmul de predicție a riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la distanța de 12 luni și a DMC la pacienții cu BCCno include markeri comuni, ordonarea lor fiind propusă astfel pentru deces: IL-1β, R-IL-6, endocanul, MPP și NT-proBNP; pentru DMC, lista se completează cu Willebrand/ADAMTS13, Apo-2 și GDF-15. În ceea ce privește contribuția acestui algoritm la optimizarea tratamentului individualizat, poate fi studiată terapia de blocare a IL-1β și R-IL-6, precum și ameliorarea disfuncției endoteliale și a hemostazei. În contextul leziunii de reperfuzie a miocardului, este relevant rolul NETozei în extinderea zonei de leziune ireversibilă a cardiomiocitelor. Posibilitatea reducerii acesteia prin colchicină și momentul administrării după revascularizare necesită justificare clinică distinctă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru estimarea riscului decesului la pacienții cu STEMI și NSTEMI la 1 an după angioplastie conținutul seric la internare al IL-1β (>7,9 pg/ml) se anunță cu putere predictivă superioară pentru pacienții cu STEMI (AUC=0,914), iar R-IL-6 (>3,3 pg/ml) are predicție foarte înaltă (AUC=0,932) pentru pacienții cu NSTEMI. Nivelul înalt al hsCRP (7,8-8,2 mg/L) reflectă intensitatea răspunsului inflamator, dar are o putere predictivă joasă privind riscul decesului. Aplicarea inhibitorilor sau antagoniștilor IL-1β și R-IL-6 poate fi un reper important în optimizarea tratamentului individualizat postinfarct al pacienților cu STEMI și NSTEMI.

2. Nivelul seric la internare al NT-proBNP poate fi utilizat ca marker cu valoare predictivă înaltă (AUC=0,820) a decesului doar la pacienții cu STEMI.

3. Endocanul, marker nou al disfuncției endoteliale, poate fi utilizat ca marker cu valoare predictivă înaltă privind decesul pacienților cu STEMI și NSTEMI (AUC = 0,889 și, respectiv, 0,875) la estimarea acestuia în ziua a 7-a după angioplastie.

4. Markerul nou al leziunii cardiomiocitelor, H-FABP (Heart – Fatty Acid Binding Protein) poate fi utilizat ca predictor al leziunii miocardului de reperfuzie în contextul fenomenului Heusch prin determinarea ratei creșterii lui după 24 de ore de la momentul angioplastiei față de nivelul la internare, atât la pacienții cu STEMI, cât și NSTEMI. Rata incrementală >85% este observată la pacienții decedați cu STEMI, iar creșterea de peste două ori este caracteristică pacienților decedați cu NSTEMI.

5. Suportul panoului multimarker utilizat în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu BCCno și a fenotipurilor fiziopatologice impune: (i) creșterea Apo-2 și GDF-15, ca markeri ai remodelării arteriolelor coronariene, rigidității lor și majorării rezistenței; (ii) creșterea microparticulelor plachetare și raportului Willebrand/ADAMTS13, ca predictori ai statusului pro-trombotic activat, (iii) creșterea IL-1β și R-IL-6, ca markeri ai inflamației.

BIBLIOGRAFIE

1. Nguyen T, Melichova D, Aabel E et al. Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome—A Prospective 5-Year Follow-Up Study. In: J. CLIN. MED. 2023, 12(20), 6598; https://doi.org/10.3390/jcm12206598.
2. Han Y, Bai L, Jeong M et al. Higher Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction than ST-Elevation Myocardial. In: Yonsei Med J. 2021 Apr 20;62(5):400–408. doi: 10.3349/ymj.2021.62.5.400.2.
3. Yan F, Zhang Y, Pan Y et al. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. In: J Res Med Sci. 2023 Mar 16;28:17. doi: 10.4103/jrms.jrms_781_21.
4. Myrmel M, Steiro O, Tjora H et al. Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps for Long-Term Prognosis in Patients With Acute Chest Pain. Journal of the American Heart Association. 2026; Volume 15, Number 4. https://doi.org/10.1161/JAHA.125.043680.
5. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med. 2024 Jan 12;5(1):10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007. PMID: 38218174.
6. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. NAT REV CARDIOL. 2020;17:773-789.
7. El Farissi M, Zimmermann FM, De Maria GL, van Royen N, van Leeuwen MAH et al. 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.
8. Yidilisi A, Chen D, Zhang Y, Pu J, Niu T, Hu Y et al. Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance Predicts Outcome in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Interv. 2024 May;17(5):e013899. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013899. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38660822.
9. Lin P, Zhang Y, Chen Z, Chen J, Chen G, Fang J et al. Interaction between coronary lesion complexity and coronary microvascular dysfunction in the prognosis of NSTEMI patients. Clin Res Cardiol. 2026 Oct;115(10):1794-1806. doi: 10.1007/s00392-025-02803-4. Epub 2025 Nov 24. PMID: 41284050.
10. Christiaan Vrints, Felicita Andreotti, Konstantinos C Koskinas, Xavier Rossello, Marianna Adamo et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) ENDORSED BY THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY (EACTS). EUROPEAN HEART JOURNAL. 2024; Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3415–3537, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177.
11. Zhang X, Wang X, Xu L et al. The predictive value of machine learning for mortality risk in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2023; 28:451 (2023). https://doi.org/10.1186/s40001-023-01027-4.
12. Popovici I, Munteanu M, Ivanov V, Ciobanu L, Cobet V, Popovici M. Predictors of 1-year follow-up period MACE in patients with NSTEMI. In: European Heart Journal. 2024, 45, Suppl.1. https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/Supplement_1/ehae666.1303/7837553
13. Hausvater A, Schlamp F, Smilowitz NR. A Multi-Biomarker Approach to Understanding Coronary Microvascular Dysfunction: Making Sense of a Complex Disease. JACC Adv. 2023 Mar 31;2(2):100282. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100282. PMID: 38938302; PMCID: PMC11198315.
14. Li L, Tse G, Bazoukis G, Rajan R. Noninvasive Detection of Coronary Microvascular Dysfunction. Curr Cardiol Rev. 2026 Jun 5. doi: 10.2174/011573403X421674260106111919. Epub ahead of print. PMID: 42260784.
15. Silvain J, Kerneis M, Zeitouni M, Lattuca B et al. Interleukin-1β and Risk of Premature Death in Patients With Myocardial Infarction. JACC. 2020;76(15):1763–1773.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.026.
16. Ritschel VN, Seljeflot I, Arnesen H, Halvorsen S et al. Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Heart

Assoc. 2016 Jun 13;5(6):e003014. doi: 10.1161/JAHA.115.003014. PMID: 27412895; PMCID: PMC4937252.
17. Ciobanu L, Popovici I, Ivanov V, Cobet V, Ivanov M, 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, November 2020, ehaa946.1681, https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1681.
18. Khatri S, Suchday P, Guddeti A, Nanna S et al. Endocan as a Novel Biomarker for Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Prognosis in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Contemporary Literature Review. J Pers Med. 2025 Dec 29;16(1):7. doi: 10.3390/jpm16010007. PMID: 41590500; PMCID: PMC12842686.
19. Tan S, Hao X, Peng Y, Zhu W et al. Circulating angiopoietin-2 and TEK receptor tyrosine kinase-2 protein provide prognostic value in patients with acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2026; 26:735 (2026). https://doi.org/10.1186/s12872-026-06052-9.
20. Chen SM, Li D, Xing X, Li ZP. Higher serum angiopoietin 2 levels are independently associated with coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Clin Med J. 2021; 133(14): 1662-1668. doi.10.1097/CM9.0000000000000812.
21. Tian R, Wang Z, Zhang S, Wang X et al. Growth differentiation factor-15 as a biomarker of coronary microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction. Heliyon. 2024 Jul 30;10(15):e35476. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35476. PMID: 39170466; PMCID: PMC11336768.
22. Pruc M, Maslyk M, Bielski A, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Growth Differentiation Factor-15 in Acute Coronary Syndromes: Prognostic Value and Barriers to Clinical Implementation. International Journal of Molecular Sciences. 2026; 27(16):7093. https://doi.org/10.3390/ijms27167093.
23. Lenell J, Lindahl B, Erlinge D. Growth differentiation factor-15 improves long-term mortality risk prediction beyond the GRACE 2.0 score after acute coronary syndrome. Sci Rep. 2026; 16: 5241 (2026). https://doi.org/10.1038/s41598-026-38905-w.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Monografie monoautor

1.1. **Munteanu** M. Entități predictive și fiziopatologice ale panoului multimarker aplicat la pacienții cu sindromul coronarian acut și cronic nonobstructive. Tipografia Blitz Poligraf. 2026, p.280

2. Articole în reviste științifice peste hotare

2.1. Articole în reviste indexate în Web of Science, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC

2.1.1. Loffredo L., Ivanov V., Ciobanu N., Ivanov V., **Munteanu** M, et al. Low-grade endotoxemia and NOX2 in patients with coronary microvascular angina. Kardiol Pol. 2022;80(9):911-918. doi: 10.33963/KP.a2022.0130

2.1.2. **Munteanu** M. Modificări frecvente și distincte ale panoului multimarker în sindroamele coronariene acute și cronice non-obstructive. Revista Romana de Cardiologie, 2026, vol. 36, pp. 36-41. / ISSN 1220-658X /ISSNe 2734-6382. DOI: https://doi.org/10.2478/rjc-2026-0007

3. Articole în reviste științifice naționale acreditate

3.1. Articole în reviste de categoria B+

3.1.1. Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., **Munteanu** M., et al. Features of hemostasis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Moldovan Medical Journal, 2022, 65(1): 40–47. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online). Categoria B+ https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/162864

3.2. Articole în reviste de categoria B

3.2.1. Dicusar O., Darii O., Popovici I., **Munteanu** M., et al. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare și în determinarea altor cauze MINOCA la pacienții cu NSTEMI. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 11–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153732

3.2.2. Popovici M., **Munteanu** M., et al. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 65–72. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153775

3.2.3. Danila T., **Munteanu** M., et al. Tulburările hemostazei la pacienții cu NSTEMI și markerii de diagnostic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2022, 1(72): 97–105. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/153779

3.2.4. Popovici M., Loffredo L., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu** M., et al. Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75): 7–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182156

3.2.5. Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu** M., et al. NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75): 17–27. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/17-23_32.pdf

3.2.6. Popovici M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., **Munteanu** M., et al. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):33–41. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182160

3.2.7. Popovici M., Ivanov V., Dicusar O., Moraru I., Ciobanu L., Popovici I., Danilă T., Dumanschi C., Fuior S., Tofan V., **Munteanu** M., et al. Managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST în Republica Moldova. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):58–62. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182195

3.2.8. Danilă T., Ciobanu L., **Munteanu** M. Particularitățile hemostazei în unele comorbidități. Buletinul de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2023, 1(75):112–118. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/182216

3.2.9. **Munteanu** M. Predicția complicațiilor majore în infarctul miocardic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78):7–17. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209820

3.2.10. **Munteanu** M., et al. Factori de prognoză a mortalității intraspitalicești. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 42–49. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209826

3.2.11. Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., **Munteanu** M., et al. Particularități clinice și de management la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 57–69. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209828

3.2.12. **Munteanu** M. et al. Contiguitatea funcțională a cordului post-infarct. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 106–115. ISSN 1857-0011. Categoria B https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209844

3.2.13. Dicusar O., Caragea T., **Munteanu** M., et al. Actualități în managementul bolii coronariene cronice non-obstructive. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78):156–166. Categoria B. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/209853

3.2.14. Caragea T., **Munteanu** M., et al. Microveziculele derivate din trombocite. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2024, 1(78): 166–179. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.17

3.2.15. **Munteanu** M., et al. Particularitățile clinico-funcționale post-revascularizare. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81): 31–41. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
3.2.16. Dicusar O., Tofan V., Turlacova D. **Munteanu** M., et al. Rata și particularitățile pacienților cu BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):42–47. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
3.2.17. **Munteanu** M. Fiziopatologia dereglării microcirculației coronariene. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):69–79. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
3.2.18. **Munteanu** M. et al. Evidențe și actualizări în conceptul ANOCA/INOCA. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81): 87–109. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
3.2.19. Tofan V., Popovici M., Cojocari S., Ivanov V., **Munteanu** M., et al. Rolul inflamației și terapiei antiinflamatorii în BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2025, 1(81):136–150. ISSN 1857-0011. Categoria B https://drive.google.com/file/d/1a4tLZ4MZDVPm12-qSrdZx38anw9Yp16z/view?usp=sharing
3.2.20. **Munteanu** M., Popovici I., Dicusar O., Popovici M. Sindromul coronarian cronic cu artere coronare neobstructive (ANOCA/ INOCA). De la angină și ischemie la fenotipuri funcționale, diagnostic neinvaziv, tratament și perspective de cercetare. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 181-190. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.21
3.2.21. **Munteanu** M., Cojocari S., Ivanov V., Popovici I., Fuior S., Turlacova D., Popovici I., Dumanschi C., Ciobanu L., Moraru I., Popovici M. Profilul clinic, paraclinic și terapeutic al pacienților cu boală coronariană cronică non-obstructivă (BCCNO). In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 39-45. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.05
3.2.22. **Munteanu** M., Sârbu A., Ivanov V., Popovici M. Lipoproteina (a) – date actuale privind rolul în patologia cardiovasculară. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 208-215. Categoria B. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.24
3.2.23. **Munteanu** M., Popovici I., Ivanov V., Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Moraru I., Tacu L., Cobeţ V. Efectul remediilor naturale asupra restabilirii postischemice a cordului. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 154-163. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.18
3.2.24. Dicusar O., **Munteanu** M. Metode diagnostice non-invazive în evaluarea pacienților cu BCC non-obstructivă. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), p. 222-227. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.26
3.2.25. **Munteanu** M. Evaluarea markerilor remodelării cardiovasculare la pacienții cu boala coronariană cronică non obstructivă. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 56-62. Categoria B. ISSN 1857-0011. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.07
3.2.26. **Munteanu** M. Boala coronariană cronică non-obstructivă (BCC no): profil clinic, paraclinic și terapeutic, cu integrarea panelului multi-marker. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2026, nr. 1(84), pp. 9-15. ISSN 1857-0011. Categoria B. DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2026.1-84.01

4. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

4.1. Materiale prezentate la saloanele internaționale de invenții

4.1.1. Moscalu V., Popovici M., **Munteanu** M, et al., The circulating endothelial progenitor cells- a predictor of coronary microcirculation disorder and major advers cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation, Al 49-lea Salon Internațional de Invenții din Geneva pentru (aprilie 2024)

4.1.2. **Munteanu** M, Moscalu V., Ciobanu L., et al., SR-Co-ATPose circulonte: un indicoteur de la lesion due myocordique due a la reperfusion et du risque de mortalite apres une angioplostie coronaire, Geneve, aprilie 2025 (Medalie de aur)

5. Participări cu postere la forumuri științifice

5.1. Internaționale

5.1.1. Popovici M., **Munteanu** M., et al. Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie periclitată de Thapsigargin. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 208–209
https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing (Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, 21–24 septembrie 2022, Sinaia, România; poster).

5.1.2. Ciobanu L., Dicusar O., Darii O., Popovici I., **Munteanu** M., et al. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare la pacienții cu NSTEMI fără obstrucția arterelor coronare. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 226–227.
https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing (Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, 21–24 septembrie 2022, Sinaia, România; poster).

5.1.3. Popovici M., **Munteanu** M., et al. Beneficii cardiace ale IL-10 comune pentru diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2022, Vol. 32, pp. 227–228.
https://drive.google.com/file/d/1BD9JWUciM9bFcXqeeEwhPg9NOKpZRFqo/view?usp=sharing (Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, 21–24 septembrie 2022, Sinaia, România; poster).

5.1.4. **Munteanu** M., et al. Circulating NETosis markers in NSTEMI and predicting of 1-year cardiac death. European Heart Journal, 2023, 44. Supplement_2: ehad655.1353. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1353 (ESC Congress 2023, 25–28 august 2023, Amsterdam, Țările de Jos; poster).

5.1.5. **Munteanu** M., et al. Evaluarea în studiu fundamental a particularităților funcției cordului în remodelarea post-infarct a miocardului. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 97–98.
https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing (Al 63-lea Congres Național de Cardiologie, 18–21 septembrie 2024, Sinaia, România; poster).

5.1.6. Popovici I., **Munteanu** M., et al. Predictors of 1-year follow-up period MACE in patients with NSTEMI. European Heart Journal, 2024, 45. Supplement_1: ehae666-1303. https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/Supplement_1/ehae666.1303/7837553 (ESC Congress 2024, 30 august – 2 septembrie 2024, Londra, Regatul Unit; poster).

5.1.7. Dicusar O., **Munteanu** M., et al. Markeri noi în predicția MACE la pacienții cu STEMI și NSTEMI. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 9–10
https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing (Al 63-lea Congres Național de Cardiologie, 18–21 septembrie 2024, Sinaia, România; poster).

5.1.8. Dicusar O., Dumanschi C., Ivanov V., Ciobanu L., Popovici I., **Munteanu** M., et al. Particularități clinice și de management ale pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST cu artere coronare non-obstructive. Romanian Journal of Cardiology, Supplement, 2024, Vol. 34, pp. 488–489.
https://drive.google.com/file/d/1y2a2k0HX2Yz0i4ZcPn5yphXD4Ho_xEKx/view?usp=sharing (Al 63-lea Congres Național de Cardiologie, 18–21 septembrie 2024, Sinaia, România; poster).

5.1.9. **Munteanu** M., Popovici I., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu L., Costin S., HDL-oxi și markerii disfuncției endoteliale la pacienții cu sindromul coronarian acut și cronic, Romanian Journal of Cardiology, 2025;35(Suppl):173-174. (Al 64-lea Congres Național de Cardiologie, 17–20 septembrie 2025, Sinaia, România; poster).
5.1.10. Popovici I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., Popovici M., **Munteanu** M. Common predictors of death in patients with STEMI and NSTEMI during 1st year of postinfarction period, European Heart Journal, Volume 46, Issue Supplement_1, November 2025, ehaf784.2036, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.2036_ (ESC Congress 2025, 29 august – 1 septembrie 2025, Madrid, Spania; poster).
5.1.11. **Munteanu** M., Popovici I. I., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici M. GDF-15, marker-cheie al remodelării cardiovasculare și al disfuncției microcirculației coronariene la pacienții cu boală coronariană cronică non-obstructivă. Romanian Journal of Cardiology. Supplement 2026; 36(Suppl):22-23. (Al 65-lea Congres Național de Cardiologie, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România; poster).
5.1.12. Sîrbu A., **Munteanu** M., Popovici I., Popovici M., Victoria I., Lucia C., Cobeț V. Indicele dinamic reperfuzie–microcirculație la pacienții cu STEMI și NSTEMI: profil multi-marker la 24 ore și 7 zile după angioplastie. Romanian Journal of Cardiology. Supplement 2026 36(Suppl):25-27. (Al 65-lea Congres Național de Cardiologie, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România; poster).
5.1.13. **Munteanu** M. H-FABP în estimarea injuriei miocardice de reperfuzie: conceptul HEUSCH la pacienții cu STEMI și NSTEMI, supraviețuitori și decedați la 1 an. Romanian Journal of Cardiology. Supplement 2026;36(Suppl):29-30. (Al 65-lea Congres Național de Cardiologie, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România; poster).
5.1.14. Sîrbu A., **Munteanu** M., Popovici I., Popovici M., Ivanov V., Lucia C., Cobeț V. Fenotipuri multi-marker ale bolii coronariene cronice non-obstructive: integrarea inflamației, disfuncției endoteliale și hemostazei primare. Romanian Journal of Cardiology. Supplement 2026 2026; 36(Suppl):79-80. (Al 65-lea Congres Național de Cardiologie, 16–19 septembrie 2026, Sinaia, România; poster).
5.1.15. **Munteanu** M., Cobeț V., Popovici I.I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Common changes of biomarkers in acute and chronic coronary syndromes: an anchored glance on pathophysiology as well as coronary microcirculation disorder prediction. European Heart Journal, Volume 47, Issue Supplement_1, October 2026, ehag785.1843 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag785.1843 (ESC Congress 2026, 28–31 august 2026, München, Germania; poster).
5.1.16. **Munteanu** M., Cobeț V., Popovici I.I., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Popovici M. Effects of Ang 1-7, taurine and glutamine in the recovery of myocardial dysfunction after transient ischaemia. European Heart Journal, Volume 47, Issue Supplement_1, October 2026, ehag785.1761, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag785.1761 (ESC Congress 2026, 28–31 august 2026, München, Germania; poster).

ADNOTARE

Munteanu Mihaela. „Evaluarea markerilor dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu STEMI, NSTEMI, BCCno și a predictorilor decesului”. Teza de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2026

Structura tezei. Lucrarea cuprinde următoarele compartimente: Introducere, Revista literaturii, Material și metode, trei capitole de rezultate proprii, Discuții, Concluzii generale, Recomandări practice, Bibliografie din 226 de surse, 13 anexe, 267 pagini, 27 figuri și 101 tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 48 de lucrări științifice.

Cuvintele-cheie: STEMI, NSTEMI, BCC nonobstructivă, panoul multimarker, algoritm de predicție a decesului, markerii diagnostici ai dereglării microcirculației coronariene.

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul: Evaluarea panoului multimarker aplicat la pacienții cu STEMI, NSTEMI și BCCno pentru identificarea markerilor cu valoare predictivă înaltă a decesului la distanța de 12 luni, aprecierea severității leziunii de reperfuzie a miocardului, precum și evidențierea markerilor fezabili în diagnosticul dereglării microcirculației coronariene.

Obiectivele tezei: aprecierea ratei decesului la 12 luni a pacienților cu STEMI și NSTEMI; evaluarea particularităților panoului multimarker la internare la pacienții cu STEMI și NSTEMI (decedați vs supraviețuitori); identificarea markerilor cu valoarea predictivă înaltă privind riscul decesului potrivit valorii AUC din curba ROC; estimarea severității leziunii de reperfuzie a miocardului prin dinamica H-FABP în perioada acută a infarctului (admitere-24 de ore) la pacienții cu STEMI și NSTEMI, în contextul conceptului lui G. Heusch; evaluarea particularităților panoului multimarker în perioada asociată expresiei macrofagelor M2 (ziua a 7-a), la pacienții decedați și supraviețuitori; identificarea markerilor la pacienții cu BCCno cu valoare diagnostică plauzibilă a dereglării microcirculației coronariene.

Noutatea și originalitatea lucrării: utilizarea panoului multimarker pentru evaluarea combinată a markerilor clasici și noi care reflectă mecanismele patogenetice principale ale perturbării homeostaziei circulatorii, pentru elaborarea unui algoritm de predicție a decesului și a DMC; lărgirea spectrului de aplicare a markerilor noi în identificarea reperelor fiziopatologice proprii endotipurilor DMC; utilizarea markerului H-FABP în aprecierea autenticității conceptului Heusch extrapolat la pacienții cu STEMI și NSTEMI privind aprecierea severității leziunii miocardului în dependență de precondiționarea ischemică.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv. Prin aplicarea panoului multimarker au fost evidențiați markerii cu valoare diagnostică plauzibilă a dereglării microcirculației coronariene în BCCno, precum și markerii cu putere predictivă înaltă privind riscul decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI la 12 luni după revascularizare, fapt ce permite aprecierea reperelor fiziopatologice cheie și optimizarea tratamentului individualizat.

Semnificația teoretică a cercetării. Sunt aduse dovezi inedite privind aportul inflamației, disfuncției endoteliale și hemostazei atât în predicția decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI, cât și în diagnosticul DMC. Totodată, în BCCno este evidențiată aterogenitatea cauzată de majorarea HDL-oxi pe fundalul deprecierii nivelului paraoxonazei-1, activarea simpatică cauzată de deprecierea catestatinei, precum și reducerea raportului Ang 1-7/Ang II.

Valoarea aplicativă a tezei. Este elaborat un algoritm format din 5 markeri cu putere predictivă înaltă a riscului decesului pacienților cu STEMI și NSTEMI potrivit valorii AUC din curba ROC (IL-1β, R-IL-6, endocanul, NT-proBNP și MMP), precum și un algoritm de predicție a DMC la pacienții cu BCCno care include 6 markeri cheie: IL-1β, R-IL-6, Apo-2, GDF-15, MMP și Willebrand/ADAMTS13. Reducerea activității mecanismelor patogenetice implicate susține investigarea tratamentului individualizat.

Implementarea rezultatelor științifice: IMSP Institutul de Cardiologie, spitalul polivalent Novamed și viitoare cercetări la USMF ”Nicolae Testemițanu”.

ANNOTATION

Mihaela Munteanu. Evaluation of Markers of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients with STEMI, NSTEMI and Nonobstructive Chronic Coronary Disease, and Predictors of Death. Habilitation Thesis in Medical Sciences, Chișinău, 2026.

Thesis structure: The thesis comprises an Introduction, Literature Review, Materials and Methods, three chapters presenting original research results, Discussion, General Conclusions, Practical Recommendations, a bibliography of 226 references, 13 annexes, 267 pages, 27 figures and 101 tables. The research results were published in 48 scientific works.

Keywords: STEMI, NSTEMI, non-obstructive coronary artery disease (CAD), multimarker panel, mortality prediction algorithm, diagnostic markers of coronary microcirculatory dysfunction.

Research aim: To evaluate a multimarker panel in patients with STEMI, NSTEMI, and nonobstructive CAD (BCCno) to identify markers with high predictive value for mortality at 12 months, assess the severity of myocardial reperfusion injury, and identify feasible markers for diagnosing coronary microcirculatory dysfunction.

Research objectives: to determine the 12-month mortality rate among patients with STEMI and NSTEMI; to evaluate the characteristics of the multimarker panel at admission in patients with STEMI and NSTEMI (non-survivors versus survivors); to identify markers with high predictive value for mortality risk based on the area under the receiver operating characteristic curve (ROC AUC); to estimate the severity of myocardial reperfusion injury based on changes in H-FABP during the acute phase of infarction (admission to 24 hours) in patients with STEMI and NSTEMI, in the context of G. Heusch's concept; to evaluate the characteristics of the multimarker panel during the period associated with M2 macrophage expression (day 7) in non-survivors and survivors; to identify markers with plausible diagnostic value for coronary microcirculatory dysfunction in patients with BCCno.

Scientific novelty and originality: the use of a multimarker panel for the combined assessment of established and novel markers reflecting the main pathogenetic mechanisms underlying disrupted circulatory homeostasis, with the aim of developing algorithms to predict mortality and CMD; broadening the application of novel markers to identify pathophysiological features specific to CMD endotypes; the use of H-FABP to assess the validity of Heusch's concept, extrapolated to patients with STEMI and NSTEMI, regarding myocardial injury severity in relation to ischemic preconditioning.

The important scientific problem addressed in this field. Application of the multimarker panel identified markers with plausible diagnostic value for coronary microcirculatory dysfunction in BCCno, as well as markers with high predictive power for mortality risk in patients with STEMI and NSTEMI at 12 months after revascularization, enabling the identification of key pathophysiological features and optimization of individualized treatment.

Theoretical significance: Novel evidence is provided regarding the contribution of inflammation, endothelial dysfunction, and hemostasis both to mortality prediction in patients with STEMI and NSTEMI and to the diagnosis of CMD.

Practical value: An algorithm comprising five markers with high predictive power for mortality risk in patients with STEMI and NSTEMI, based on ROC AUC (IL-1β, IL-6-R, endocan, NT-proBNP, and MMP), has been developed, along with an algorithm for predicting CMD in patients with BCCno that includes six key markers: IL-1β, IL-6-R, Apo-2, GDF-15, MMP, and von Willebrand factor/ADAMTS13. Reducing the activity of the pathogenetic mechanisms involved supports further investigation of individualized treatment.

Implementation of scientific results: Public Medical Institution Institute of Cardiology and Novamed Multidisciplinary Hospital and further scientific research at the USMF "Nicolae Testemițanu".