

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.12-008.331.1-085

MUNTEANU Mihaela

**RĂSPUNSUL INFLAMATOR LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC
ACUT PE PERIOADA DEZVOLTĂRII REMODELĂRII ADAPTIVE ȘI
PATOLOGICE A MIOCARDULUI**

321.03 - CARDIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată în Laboratorul de Cariologie Intervențională la baza clinică a IMSP
Institutul de Cardiologie

Conducător

Lucia Ciobanu

dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Conducător prin cotutelă

Valeriu Cobeț

dr. hab. șt. med., prof.univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Sava Costin

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Eleonora Vataman

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Valeriu Istrati

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la _____ (*data și ora*) în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul ____ în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din _____ (*proces verbal nr. __*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Alexandru Carauș, dr. hab. șt. med., prof. cercet

semnătura

Membrii:

Valeriu Istrati, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Livi Grib, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

semnătura

Grigore Tinică, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Valeriu Cobeț, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Valentin Gudumac, dr. hab. șt. med., prof. univ.

semnătura

Autor

Munteanu Mihaela

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. METODOLOGIA CERCETĂRII	7
1.1 Caracteristica general a cercetării și proiectarea volumului eșantionului.....	7
1.2. Studiul experimental	9
2. SINTEZA CAPITOLELOR	11
2.1. Caracteristica clinică a pacienților cu STEMI.....	11
2.2. Caracteristica comparativă între loturi, a parametrilor biochimici în prima etapă a studiului	11
2.3. Caracteristica parametrilor ecocardiografici pe loturi	12
2.4. Evaluarea dinamicii markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat paternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului	12
2.5. Evaluarea dinamicii markerilor anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat paternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului	15
2.6. Evaluarea markerilor inflamației la pacienții cu STEMI, parametrilor ecocardiografici și a markerilor remodelării matricei extracelulare la distanța de 1, 3, luni după angioplastie în raport cu predicția iminentă dinamici IL-4 și IL-10.....	17
2.7. Studiul experimental rezultate.....	22
CONCLUZII GENERALE	25
BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)	27
LISTA publicațiilor și a manifestărilor științifice.....	28

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Infarctul miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) este cea mai severă formă de infarct miocardic asociată cu morbiditate și mortalitate sporită.

Revascularizarea primară mecanică a miocardului prin angioplastie coronariană la pacienții cu STEMI efectuată în primele 12 ore de la debutul infarctului a devenit opțiunea terapeutică de elecție, conducând conform datelor diferitor meta-analize la declinul mortalității spitalicești și la distanță [1,2]. Cu toate acestea, STEMI rămâne o problemă actuală și intricată a cardiologiei, fapt dictat de evoluția clinică precară pe perioada post-infarct determinată de exacerbarea insuficienței cardiace și incidența înaltă a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), cum ar fi infarctul miocardic acut repetat, angina instabilă, aritmiile cardiace, accidentul vascular cerebral. Rezultatelor mai multor studii demonstrează evoluția MACE pe o perioadă post-infarct 1-10 ani la cote de 4,2-51% [3,4].

Unul din factorii determinați ai riscului MACE post-infarct la pacienții cu STEMI este calitatea remodelării post-infarct a miocardului. Remodelarea angrenează un set de modificări structurale și geometrice ale cordului, care sunt declanșate de necroza cardiomiocitelor și se finalizează în medie după 4-6 luni de zile de la momentul revascularizării [5,6]. Dilatarea VS la perioada de finalizare a remodelării post-infarct a miocardului este predictorul ecocardiografic al paternului patologic al remodelării și se manifestată prin creșterea > 20% a indicilor, ce caracterizează fenomenul de dilatare, comparativ cu parametrii de admitere: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS [7,8]. Aprecierea factorilor care contribuie la dezvoltarea RPM sau RAM este importantă în vederea consolidării algoritmului din predictorii de prognoză a evoluției post-infarct a pacienților cu STEMI propice optimizării managementului terapeutic de durată [9].

Ipoteza de lucru a studiului se bazează pe evidențele prezenței răspunsului inflamator declanșat de necroza miocardului deja în primele ore de la debutul injuriei ischemice. Inflamația consemnează extinderea zonei de necroză. Pe de altă parte, inflamația declanșează și guvernează procesul de înlăturare a celulelor moarte prin fagocitoză, cât și procesul de reparație a miocardului lezat prin stimularea sintezei de collagen grație acțiunii citokinelor (în primul rând a interleukinelor și factorilor de creștere) și activării genelor de hipertrofie a cardiomiocitelor [10,11].

Cu toate că rolul inflamației este concludent certificat în geneza patologiei coronariene și insuficienței cardiace, precum și în patogenia impactului ischemie-reperfuzie [12], studii de evaluare a legăturii între răspunsul inflamator și patternul de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI la conotația aprecierii raportului dintre dinamica markerilor pro- și anti-inflamatori în special în faza acută a infarctului nu s-au realizat. Totodată, nu s-a determinat nici corelarea între caracterul modificării markerilor inflamației fazei acute și markerii turnover-ului colagenului fibrilar de tip III și de tip I la distanța de 1 și 3 luni post-infarct.

Deși patogenia evoluției IC post-infarct este studiată pe parcursul a mai multor decenii apanajul conceptual rămâne precar la mecanismul de compensare și decompensare ale cordului în efort hemodinamic, impactul ischemiei-reperfuziei, particularitățile inotropismului miocardic la acțiunea factorilor neuroendocrine, particularitățile fenomenului coronarian Gregg și Vanhoutte, precum și plauzibilitatea beneficiului funcțional la atenuarea răspunsului inflamator și/sau potențarea acțiunii markerilor anti-inflamatori.

Aceste sarcini pot fi rezolvate prin cercetările experimentale, utilizând in vitro modele de perfuzie a cordului izolat, care permit reproducerea diferitor tipuri de efort cu volum, rezistență,

impact ischemic, precum și evidențierea particularităților beneficiului funcțional al manevrelor de modulare a răspunsului inflamator, care au la bază principiile tratamentului anticitokinic.

Scopul studiului: evaluarea nivelului seric al markerilor inflamației pe perioada dezvoltării remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, precum și a particularităților reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental, pentru predicția tipului de remodelare miocardică.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea dinamicii nivelurilor serice ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă sau patologică.
2. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă sau patologică.
3. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor turnover-ului colagenului fibrilar de tip III și tip I la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI în contiguitate cu particularitățile modificărilor cantitative ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută a infarctului.
4. Evaluarea mecanismelor de periclitate a reactivității cardiace și coronariene în infarctul miocardic experimental, precum și a efectului tratamentului antiinflamator realizat prin antagonistul TNF- α și a IL-10.
5. Consolidarea algoritmului de markeri biochimici cu valoarea predictivă asupra paternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a pacienților cu STEMI, precum și de predictorii funcționali privind exacerbarea insuficienței cardiace post-infarct.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. În premieră s-a realizat un studiu complex clinic-experimental proiectat pe infarctul miocardic acut pentru evidențierea predictorilor biochimici ai paternului de remodelare post-infarct a miocardului (adaptivă vs patologică) la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei, precum și pentru evaluarea *in vitro* a particularităților reactivității de efort hemodinamic și neuroendocrin a cordului și a sistemului coronarian în IME. S-a apreciat dinamica zilnică timp de 1 săptămână (faza acută a infarctului) a conținutului seric al markerilor cu efect pro- și anti-inflamator la pacienții, cu remodelare post-infarct a miocardului adaptivă sau patologică pentru a consolida algoritmul de markeri cu valoarea predictivă în acest sens. În premieră s-au estimat nivelurile serice ale markerilor sintezei și degradării colagenului fibrilar de tip III (PIIICP și CIIITP) și de tip I (PICP și CITP) la distanța de 1 și 3 luni de la revascularizarea pacienților în corelare cu caracterul modificărilor în faza acută a markerilor anti-inflamatori. În premieră *in vitro* s-a apreciat fenomenul Vanhoutte vizavi de reactivitatea coronariană în modelul de IME reprodus la șobolani, precum și a efectului atenuării inflamației prin administrarea repetată a antagonistul TNF- α și a IL-10.

Semnificația teoretică a rezultatelor obținute. Este completat aspectul conceptual cu privire la rolul determinant al răspunsului inflamator în faza acută a infarctului în evoluția paternului remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei. Este dovedit aportul fiziopatologic al markerilor anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, în contextul precondiționării fazei acute a infarctului, care rezultă în dezvoltarea remodelării post-infarct a miocardului adaptivă când nivelul circulant al acestor markeri elevează cu peste 50% de la ziua a 3-ea (expresia macrofagelor M1) până la ziua a 7-ea (expresia macrofagelor M2) sau în dezvoltarea remodelării patologice dacă incrementul nivelului lor circulant <5,5%. Sunt de asemenea aduse dovezi certe privind rolul activării excesive a metaloproteinazelor MEC în patogenia evoluției

remodelării post-infarct a miocardului patologică, iar elevarea cu peste 50% față de valorile normale a nivelurilor circulante ale CIIITP și CITP la distanța de 1 și 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI are noimă predictivă asupra riscului RPM. Dinamica markerilor anti-inflamatori (IL-4 și IL-10) inerentă elevării lor <5,5% pe perioada 3-7 zile post-infarct este proprie majorării cu peste 50% a markerilor degradării colagenului fibrilar interstițial. Totodată, sunt evidențiate mecanismele ce se află la baza agravării evoluției insuficienței cardiace post-infarct în probele de efort reproduse pe cordul izolat, care se impun prin incompetența fazei izovolumice a relaxării și contracției, precum și inotropismul negativ al miocardului la acțiunea ET-1. Odată cu afectarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliul vascular, răspunsul coronarian mediat de mecanismul de repolarizare a mediei musculare nu este perturbat.

Valoarea aplicativă a rezultatelor obținute. Consolidarea algoritmului de predicție a riscului de evoluție a remodelării post-infarct a miocardului patologică la pacienții cu STEMI prin determinarea dinamicii markerilor anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, în faza acută a infarctului, precum și a conținutului seric al markerului degradării colagenului de tip I și III la distanța de 1-3 luni după revascularizare. Evidențierea predictorilor funcționali ai exacerbării evoluției insuficienței cardiace post-infarct, prin indicii ecocardiografici ce caracterizează faza izovolumică de relaxare și contracție a miocardului. Elevarea nivelului circulant al ET-1 se anunță un factor de periclitate a adaptării cordului la efort cu rezistență, dat fiind efectul inotrop negativ al miocardului la acțiunea oligopeptidului. Atenuarea inflamației prin acțiunea antagonistului TNF- α și a IL-10 ameliorează funcționalitatea cordului și fezabilitatea adaptării lui la efort hemodinamic și neuroendocrin și poate fi, astfel, un element important al strategiei terapeutice aplicate în faza acută a pacienților cu STEMI în vederea prevenirii dezvoltării RPM, când elevarea nivelurilor circulante ale IL-4 și IL-10 între ziua a 3-ea și ziua a 7-a are un increment <5,5%.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a IMSP Institutul de Cardiologie, Spitalul Polivalent Novamed și în procesul didactic la USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice naționale și internaționale: Program de stat 2020-2023 „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariana microvasculară”; Congreșele Societății Europene de Cardiologie (2017, 2018, 2019, 2020); Al VII-lea congres al societății cardiologilor din Republica Moldova, 9-10 octombrie 2020; Congresul „European de Cardiologie” și „Congresul Mondial de Cardiologie”, Paris, Franța 31 august - 4 septembrie 2019; Cursul teoretic ”Sindromul coronarian acut prin prisma ghidului pentru revascularizare miocardică”, USMF „Nicolae Testemițanu”, februarie 2019; Congreșele Naționale ale Societății Române de Cradiologie (Sinaia 2017, 2018, 2019); Zilele Universității și Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților” la Universitatea de stat de Medicină și o Farmacia „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 15-18 octombrie 2019; Conferința „Cardio Forum 2018, Abordarea Multidisciplinară în Practica Medicală”, Chișinău 12-13 octombrie 2018; Bucovinian International Medical Congress, Cernivți, 5-7 aprilie 2017.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Laboratorului de Cardiologie intervențională (proces verbal nr.3 din 28/01/2019), Seminarului științific de profil 321.03 Cardiologie (proces - verbal nr.3 din 01/07/2019), Consiliului Științific al Consorțiului

(proces - verbal nr. 5/4.7 din 03/07/2020), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 33 de lucrări științifice (11 naționale, 21 internaționale, 1 fără coautori), dintre care 3 articole în bazele de date internaționale ISI și SCOPUS, 2 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B+; 10 articole în reviste naționale nerecenzate, 18 teze în lucrările conferințelor naționale și internaționale.

Cuvinte chee. infarct STEMI, markeri antiinflamatori, infarct miocardic prin izoproterenol, markeri biochimici, indici funcționali, tratament anticitokinic.

Volumul și structura tezei: Teza este expusă pe 110 pagini, include adnotarea (în limbile română, rusă, engleză), lista abrevierilor, lista figurilor și tabelelor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 115 titluri, 3 anexe, 32 tabele, 15 figuri, 3 acte de implementare, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

1. METODOLOGIA CERCETĂRII

1.1 Caracteristica general a cercetării și proiectarea volumului eșantionului.

Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie și Spitalul polivalent *NovaMed* în cadrul cărora au fost admiși 110 de pacienți cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST (STEMI) expuși angioplastiei coronariene. Pentru a realiza scopul și obiectivele trasate a fost planificat un studiu clinic de cohortă prospectiv observational, precum și un studiu experimental.

Ipoteza de lucru a acestui studiu derivă din entitatea materialului probatoriu obținut în studiile efectuate anterior în cadrul laboratorului de Cardiologie Intervențională, în care s-au evidențiat markerii inflamației fazei acute a infarctului miocardic cu valoare predictivă asupra patternului remodelării post-infarct a miocardului [13]. Sub acest aspect, aplicând criteriile de includere/excludere au fost selectați 110 pacienți. Loturile studiului, s-au format în dependență de patternul de dezvoltare a remodelării miocardului, apreciat la 6 luni post-infarct, conform criteriilor ecocardiografice. Lotul I l-au constituit 55 de pacienți cu remodelare adaptivă a miocardului (RAM); lotul II a- 55 de pacienți cu remodelare patologică a miocardului (RPM). S-a mai format și un lot din 20 persoane sănătoase, care a servit drept lot martor. Criteriile de includere au fost: pacienții cu vârsta peste 18 ani cu IM acut STEMI, conform celei de-a 4-a definiție universală a infarctului de miocard din 2018 [14]; revascularizare primară în primele 12 ore de la debutul IM prin angioplastie coronariană cu implantare de stent; artera responsabilă de infarct – LAD. Criteriile de excludere: IM repetat; IMA Non STEMI; angina instabilă; stentați anterior sau restenoză intrastent; maladii hepatice active; insuficiență renală cu creatinina > 130 mcmol/l; maladii severe a ale tractului gastrointestinal; insuficiența cardiacă avansată (FE <30%); sursă identificabilă de inflamație (pacienți cu maladii sistemice, infecții bacteriene și virale acute sau cei care administrează tratamentul îndelungat cu corticosteroizi, antiinflamatoare sau imunosupresoare);

În conformitate cu obiectivul 1 al cercetării am determinat zilnic prin metoda ELISA conținutul seric al markerilor pro-inflamatori principali (IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1 și hcPCR) în

faza acută a infarctului (primele 7 zile), pentru a evidenția rolul răspunsului inflamator declanșat de necroza miocardului în predicția patternului de remodelare. Evaluarea dinamicii conținutului seric al markerilor anti-inflamatori principali (antagonistului receptorului IL-a (AR-IL-1 α), IL-4, IL-10, IL-33 și heregulina-1 β) a avut drept scop estimarea fezabilității programului genetic anti-inflamator în cadrul declanșării răspunsului inflamator în miocardul necrotizat, a raportului markerilor pro-/anti-inflamatori, precum și a valorii lor predictive vizavi de patternul de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului.

Patternul de remodelare post-infarct a miocardului (adaptivă sau patologică) este în strânsă conexiune cu procesul de sinteză a colagenului fibrilar de tip I și de tip III, declanșat de răspunsul inflamator din faza acută a infarctului, guvernat de raportul citokinelor pro-inflamatoare/anti-inflamatoare și orchestrat de metaloproteinazele matricei extracelulare (MMP).

La această noimă am determinat prin metoda ELISA conținutul seric al markerilor turnover-ului colagenului de tip III la distanța de 1 lună și a colagenului de tip III la distanța de 3 luni de la momentul revascularizării miocardului (figura 1). Markerii de sinteză a colagenului de tip I și de tip III: PICP și, respectiv, PIIICP (segmentul carboxi al propeptidului colagenului). Markerii de degradare a colagenului de tip I și de tip III: CITP și, respectiv, CIIITP (segmentul carboxi al telopeptidului desprins de peptidul colagenului sub acțiunea collagenazelor, ie, MMP-2 și MMP-8). Markerii turnover-ului colagenului lotului martor au fost estimați drept indici de referință, cu care s-au comparat indicii din cele 2 loturi de pacienți cu STEMI.

La distanța de 6 luni de la momentul revascularizării miocardului în aceste 2 loturi s-au apreciat indicii ecocardiografici, inclusiv cei acceptați ca repere de apreciere a patternului de remodelare a miocardului. Majorarea cu peste 20% comparativ cu valoarea de admitere a VTDVS (volumului telediastolic VS) sau VTSVS (volumului telesistol VS) a servit drept criteriu pentru remodelarea patologică a miocardului.

O altă parte de investigații, au fost efectuate în laboratorul central al USMF „N. Testemițanu” (eg, conținutul seric al markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare), precum și în laboratorul de medicină moleculară a Universității Phillips, Marburg, Germania și Institutul Max-Planck de Cercetare a Inimii și Plămânului (Bad Nauheim, Germania (eg, conținutul seric al markerilor sintezei și degradării colagenului de tip I și III, collagenaza A și collagenaza B la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare). De menționat că am avut în disponibilitate serul congelat al tuturor pacienților care au format loturile cu RAM și RPM, colectat zilnic în perioada de spitalizare - faza acută a infarctului, și la distanță de 1 și 3 luni după revascularizare.

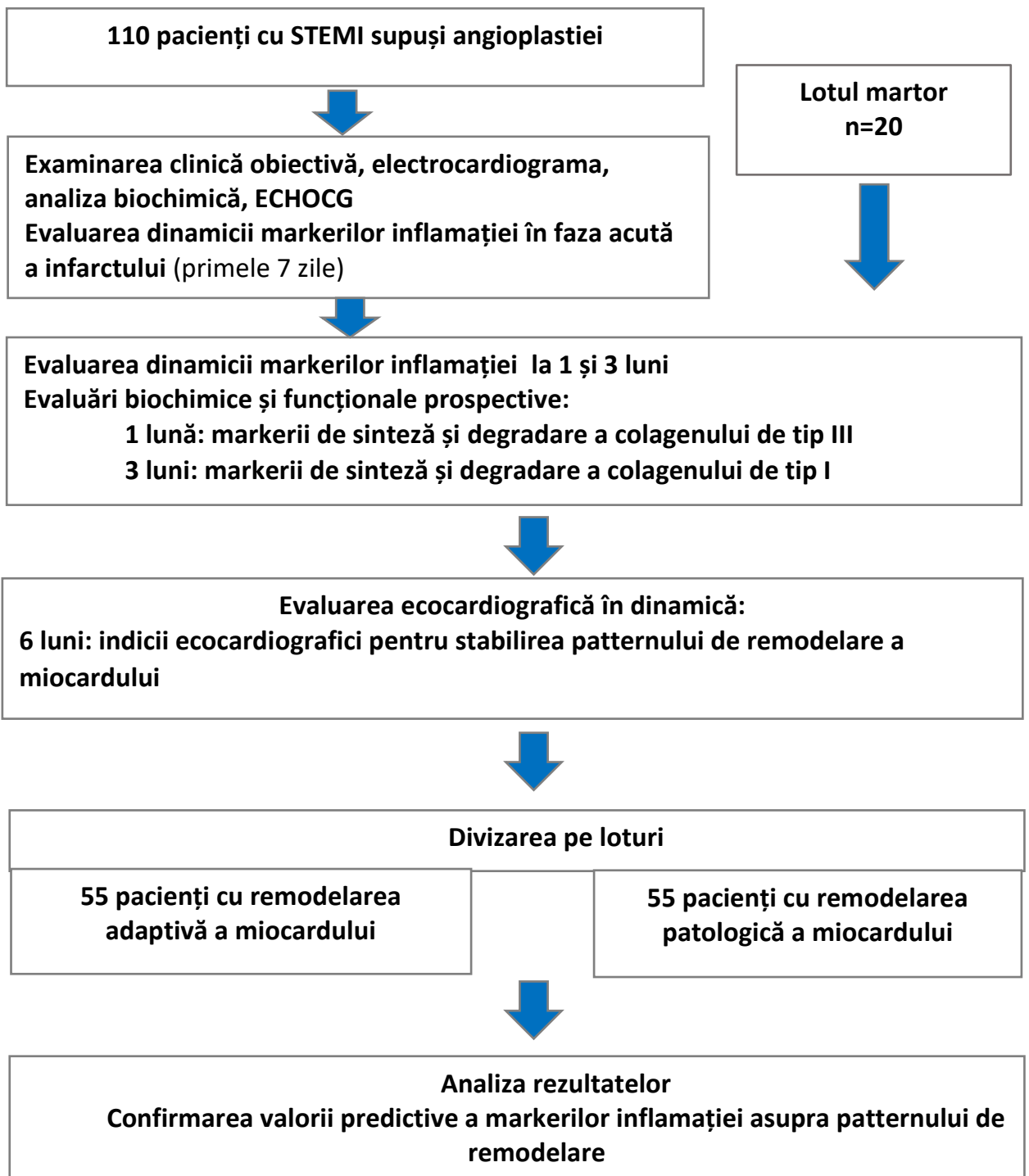


Figura 1. Design-ul studiului clinic de cohortă prospectiv observațional

1.2. Studiul experimental

S-a realizat pe șobolani albi de laborator, întreținuți în regimul *ad libitum*, la care s-a reprodus modelul de infarct miocardic experimental (IME) prin administrarea intraperitoneală a două doze de izoproterenol (150 mg/kg) la distanța de 24 ore (modelul clasic de infarct izoproterenolic). Lotul cu IME a fost format din 9 șobolani.

În alte 2 loturi de studiu s-a estimat efectul tratamentului antiinflamator realizat prin administrarea intraperitoneală a: 1. Antagonistului TNF- α (am-TNF- α) în doză de 50 mg/kg (lotul

IME+am-TNF- α) timp de 7 zile după 24 ore de la ultima injecție a izoproterenolului (n=9). 2. IL-10 în doză de 50 mkg/kg (lotul IME+IL-10) timp de 7 zile după 24 ore de la ultima injecție a izoproterenolului (n=9). Șobolani care n-au primit medicațiile menționate au servit drept lotul martor (n=9).

Experimentele s-au efectuat pe modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic după metoda Langendorff [15] sau în regim de lucru exterior după metoda Neely-Rovetto [16], care permite evaluarea reactivității de efort a cordului, precum și a reactivității sistemului coronarian la noima fenomenului coronarian Gregg și a fenomenului coronarian Vanhoutte (figura 2). Indicii funcționali ai ventriculului stâng au fost înregistrați prin intermediul dispozitivului de monitorizare a parametrilor în timp real Bio-Shell (Australia) și fixați computerizat în harta de protocol experimental.

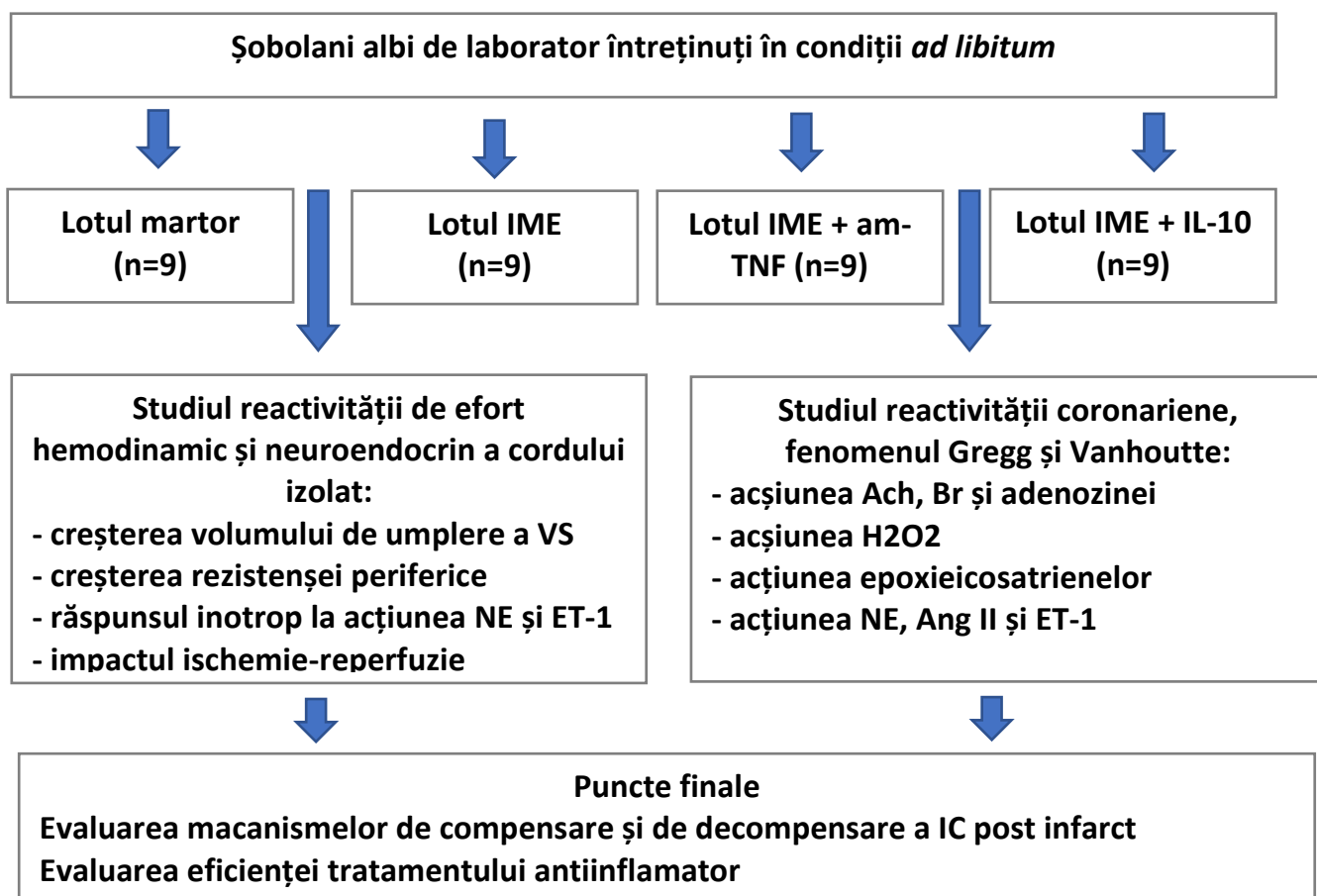


Figura 2. Design-ul studiului experimental

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite prin Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor personale ale participanților. Protocolul cercetării a primit aviz pozitiv de la Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (process verbal nr. 57 , din data de 29/04/2020, Președinte CEC- prof. Vovc Victor).

Analiza statistică a datelor. Procesarea statistică a materialului cifric obținut s-a realizat prin utilizarea programului Microsoft Excel (Statistica). Datele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive (mediana, abaterea intercuartilică, minimum și maximum, abaterea standard), extremele s-au identificat prin estimarea scorurilor „z”. S-au aplicat teste

neparametrice pentru comparații multiple, în funcție de numărul de loturi evaluate. La unele variabile nominale s-a aplicat testul Chi pătrat. Estimarea mărimii efectului, s-a apreciat prin „semnificația statistică”. Reprezentarea grafică a materialului a fost efectuat prin construcția graficelor *box-plot*, diagrame cu bare, diagrame lineare și diagrame *pie*.

2. SINTEZA CAPITOLELOR

2.1. Caracteristica clinică a pacienților cu STEMI

Conform criteriilor de includere și excludere au fost selectați 110 pacienți. În funcție de tipul de remodelare cardiacă, pacienții au fost divizați în 2 loturi: cei cu remodelare adaptivă a miocardului și cei cu remodelare patologică a miocardului. Vârsta medie a pacienților din ambele loturi nu s-a deosebit esențial, constituind $60,23 \pm 1,42$ în lotul RAM și $62,74 \pm 1,58$ în lotul RPM ($>0,05$). În ambele loturi predominau bărbați în cantitate mai mare de 80 % ($>0,05$).

La determinarea indicilor antropometrici, s-a observat că valorile medii între loturile studiate se plasează la limita între lotul supraponderali cu risc crescut și obezitate cu risc mare, deosebindu-se doar cu două unități ($28,44 \pm 0,54$ vs $30,09 \pm 0,69$ kg/m², $>0,05$). La analizarea raportului de pacienți cu diabet zaharat, nu s-au remarcat diferențe între loturile studiate: în lotul I fiind depistați 29,1% (16) pacienți și 27,3% (15) subiecți în lotul II, ($>0,05$). Majoritatea factorilor de risc cardiovasculari, s-au estimat în proporție asemănătoare în ambele eșantioane hipertensiunea arterială 83,6% vs 80% ($>0,05$), dislipidemia 65,5% vs 60% ($>0,05$) anamneza eredocolaterală agravată confirmată în 9,1% în primul lot și 7,3 % în al doilea lot ($>0,05$). Statutul de fumător curent, ușor, dar ne semnificativ, diferă între loturi fiind 23,6% (13) respectiv 14,5% (8), ($>0,05$). La admitere 99,1% (109) pacienți s-au prezentat cu sindrom algic anginos sau disconfort retrosternal. Același procentaj de subiecți au menționat fatigabilitate sporită. Dispneea a fost prezentă în 66,4%. Palpitațiile și grețurile s-au întâlnit mai rar 6,4%, iar sincopa a fost descrisă la 2 subiecți. Aprecierea severității insuficienței cardiace în raport cu IM, s-a estimat conform clasificării Killip, 47,3% (52) la prezentare manifestau semne de insuficiență cardiacă moderată, congestie pulmonară, 40% (44) nu aveau semne clinice de decompensare cardiacă iar restul circa 13% s-au internat cu insuficiență cardiacă severă (clasa Killip III sau IV).

2.2. Caracteristica comparativă între loturi, a parametrilor biochimici în prima etapă a studiului

La prezentarea în secția de internare nivelul biomarkerului necrozei miocardice, troponinei cantitative, a fost statistic semnificativ mai mare în lotul RPM vs lotul RAM, $17,06 \pm 5,35$ ng/ml vs $9,46 \pm 3,44$ ng/ml respectiv ($p < 0,05$). Valoarea CK-MB la fel a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu RPM față de cei cu RAM, $83,34 \pm 16,24$ U/L vs $48,15 \pm 8,10$ U/L respectiv ($p < 0,05$) (Tab 6). Markerii statutului inflamator la prima prezentare nu au demonstrat diferențe importante între loturi. Valoarea medie a creatininei, de asemenea era apropiată la cele două eșantioane $101,23 \pm 10,8$ mcmmol/l în primul lot și $95,54 \pm 3,31$ mcmmol/l în al doilea lot ($p > 0,05$). Evaluarea spectrului lipidic la pacienții încadrați în studiu, a scos în evidență faptul că la etapa inițială valorile LDL colesterol nu se diferențiază între loturi fiind $3,0 \pm 0,15$ în lotul I respectiv $3,18 \pm 0,12$ în lotul II ($p > 0,05$).

2.3. Caracteristica parametrilor ecocardiografici pe loturi

Analiza indicatorilor ecocardiografici la etapa inițială a demonstrat omogenitatea între cele două loturi luate în studiu. Mărimile aortei ascendente erau ne semnificativ crescute în lotul pacienților cu RPM $35,00 \pm 0,59$ mm comparativ cu lotul RAM $33,00 \pm 0,59$ mm ($p < 0,05$). Valorile medii a diametrelor telesistolice și telediastolice a ventriculului stâng, au fost similare în ambele eșantioane ($p > 0,05$). Volumul telediastolic a ventriculului stâng a fost ușor diferit în lotul I $146,29 \pm 4,90$ ml comparativ cu lotul II $129,87 \pm 4,47$ ml ($p < 0,05$), pe când valoarea medie a volumului telesistolice în ventriculul stâng varia ne semnificativ în cele 2 loturi $76,82 \pm 4,25$ ml respectiv $70,50 \pm 4,07$ ml ($p > 0,05$). Frația de ejeție, în mod similar, la internare balansa în jurul aceleiași medii atât în lotul cu RAM cât și în lotul cu RPM ($p > 0,05$).

2.4. Evaluarea dinamicii markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat paternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului

Nivelurile circulante ale IL-1 și IL-6 în faza acută a infarctului nu diferă semnificativ în loturile pacienților cu STEMI care au dezvoltat RAM sau RPM (tabelul 1).

Tabelul 1. Conținutul seric al IL-1 și IL-6 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-1, pg/ml	Admitere	$5,13 \pm 0,6$	$6,87 \pm 0,6&$	$6,83 \pm 0,5&$
	1 zi		$7,86 \pm 0,7* &$	$7,93 \pm 0,8* &$
	2 zi		$8,86 \pm 0,6* &$	$8,93 \pm 0,7* &$
	3 zi		$8,97 \pm 0,6* &$	$8,95 \pm 0,6* &$
	4 zi		$8,14 \pm 0,9* &$	$8,24 \pm 0,8* &$
	5 zi		$7,65 \pm 0,8* &$	$7,75 \pm 0,9* &$
	6 zi		$6,96 \pm 0,9&$	$6,92 \pm 0,6&$
	7 zi		$6,68 \pm 0,5&$	$6,71 \pm 0,8&$
IL-6, pg/ml	Admitere	$4,84 \pm 0,5$	$6,56 \pm 0,6&$	$6,68 \pm 0,7&$
	1 zi		$7,04 \pm 0,9&$	$7,14 \pm 0,8&$
	2 zi		$8,23 \pm 0,9* &$	$8,39 \pm 0,9* &$
	3 zi		$8,87 \pm 0,8* &$	$8,94 \pm 0,7* &$
	4 zi		$8,11 \pm 0,8* &$	$8,19 \pm 0,9* &$
	5 zi		$7,21 \pm 0,8* &$	$7,19 \pm 0,9* &$
	6 zi		$6,87 \pm 0,8&$	$6,83 \pm 0,9&$
	7 zi		$6,48 \pm 0,9&$	$6,56 \pm 0,8&$

Notă: & – semnificativ ($p < 0,05$) versus martor; * – semnificativ ($p < 0,05$) versus admitere, IL – Interleukina, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

De menționat, că deja la admitere conținutul seric al IL-1 și IL-6 era semnificativ în ambele loturi peste nivelul martor (markerii estimați în lotul persoanelor sănătoase, ie, lotul martor) cu: 34% (IL-1, RAM), 33% (IL-1, RPM), 36% (IL-6, RAM) și 38% (IL-6, RPM). Sporul IL-1 și al IL-6 a fost depistat maximal la ziua a 3-a a fazei acute a infarctului miocardic, acesta măsurând

următoarele incrementuri relative similare în loturi: 30,5% (IL-1, RAM), 31,5% (IL-1, RPM), 36% (IL-6, RAM) și 34% (IL-6, RPM). Corespunzător, și decalajul relativ al conținutului seric al markerilor pro-inflamatori comparativ cu nivelul martor a devenit maxim la ziua a 3-a, după cum urmează: 75% (IL-1, RAM), 76% (IL-1, RPM), 84% (IL-6, RAM) și 85% (IL-6, RPM).

Începând cu ziua a 4-a, în ambele loturi de pacienți cu STEMI s-a înregistrat un declin progresiv al nivelurilor circulante ale IL-1 și IL-6 până la ziua a 7-ea, când acestea au atins practic valorile de admitere.

Dinamica conținutului seric al **TNF- α** în faza acută a infarctului a excelat printr-un pattern comun dinamicii IL-1 și IL-6, și anume culminarea nivelului circulant la ziua a 3-a după debutul STEMI (tabelul 2).

Tabelul 2. Conținutul seric al TNF- α la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
TNF- α , pg/ml	Admitere	5,68 \pm 0,6	7,23 \pm 0,8&	7,35 \pm 0,9&
	1 zi		7,63 \pm 0,7&	7,81 \pm 0,8&
	2 zi		8,87 \pm 0,7*&	9,13 \pm 0,9*&
	3 zi		9,64 \pm 0,9*&	9,83 \pm 0,9*&
	4 zi		9,18 \pm 0,8*&	9,11 \pm 0,9*&
	5 zi		8,78 \pm 0,9*	8,86 \pm 0,9*&
	6 zi		8,14 \pm 0,8*&	8,26 \pm 0,9*&
	7 zi		7,48 \pm 0,8&	7,52 \pm 0,9&

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; * – semnificativ (p<0,05) versus admitere, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, TNF- α - Tumor necrosis factor alfa

După 24 ore de la infarct conținutul seric de admitere al TNF- α , care depășea valoarea martor cu 28 și 30% în loturile pacienților cu RAM și, respectiv, RPM a crescut nesemnificativ. La ziua a 2-a incrementul este semnificativ în ambele loturi și constituie 23% în lotul pacienților cu RAM și 25% în lotul pacienților cu RPM. Nivelul de vârf al citokinei la ziua a 3-a a fost marcat printr-un increment față de nivelul de admitere de 34% în lotul pacienților cu RAM și 35% în lotul pacienților cu RPM. Similar dinamicii interleukinelor explorate conținutului seric al TNF- α este în ambele loturi de pacienți în declin din ziua a 4-a până la ziua a 7-ea, când s-a stabilit că citokina a atins o diferență nesemnificativă versus valoarea de admitere: 7,48 \pm 0,8 pg/ml la pacienții cu RAM și 7,52 \pm 0,9 pg/ml la pacienții cu RPM.

Estimarea dinamicii conținutului seric al **MCP-1** în faza acută a infarctului a scos în evidență o elevare notabilă a citokinei în ambele loturi de pacienți mai tardivă față de valoarea de admitere, comparativ cu IL-1, IL-6 și TNF- α (tabelul 3).

Tabelul 3. Conținutul seric al MCP-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
MCP-1, pg/ml	Admitere	348,5±36	432,3±45&	444,5±46&
	1 zi		457,6±48&	473,2±49&
	2 zi		490,4±52&	493,8±54&
	3 zi		549,6±58*&	558,7±57*&
	4 zi		543,4±59*&	544,6±61*&
	5 zi		527,8±62*&	533,2±58*&
	6 zi		480,2±46&	488,4±51&
	7 zi		447,5±45&	451,6±48&

Notă: & – semnificativ ($p < 0,05$) versus martor; * – semnificativ ($p < 0,05$) versus admitere, MCP-1 - Peptidul chemoattractant al monocitelor, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

Nivelul de admitere al MCP-1 este practic egal în loturi și excedă semnificativ valoarea martor a markerului în medie cu 28%. La ziua a 3-a MCP-1 atinge nivelul circulant maxim pentru faza acută a infarctului și semnificativ comparativ cu valoarea de admitere, iar incrementul relativ atinge cote de 28% pentru pacienții cu RAM, precum și de 26% pentru pacienții cu RPM. Față de markerul martor decalajul MCP-1 la această perioadă a fazei acute a infarctului constituie 58% în lotul cu RAM și 61% în lotul cu RPM. Ca și în cazul dinamicii IL-1, IL-6 și TNF- α în faza acută a infarctului miocardic conținutul seric al MCP-1 se depreciază progresiv, începând cu ziua a 4-a, iar estimarea iminentă zilei a 6-ea indică deja niveluri circulante ale markerului fără diferență semnificativă comparativ cu valoarea de admitere. Cu toate acestea conținutul seric al MCP-1 la ziua a 7-a rămâne semnificativ peste valoarea martor a markerului cu 28-30%.

Remarcabil că nivelul seric al hsCRP a demonstrat o dinamică similară, doar cu o diferență notabilă: markerul la ziua a 7-ea rămâne semnificativ superior valorii de admitere (tabelul 4).

Tabelul 4. Conținutul seric al hsPCR-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
hsCRP, mg/L	Admitere	0,87±0,1	4,17±0,4&	4,22±0,4&
	1 zi		4,58±0,5&	4,65±0,5&
	2 zi		6,73±0,6*&	6,35±0,7*&
	3 zi		8,92±0,9*&	9,23±0,8*&
	4 zi		8,12±0,8*&	8,46±0,9*&
	5 zi		7,39±0,7*&	7,84±0,8*&
	6 zi		6,84±0,7*&	7,16±0,5*&
	7 zi		6,20±0,7*&	6,58±0,8*&

Notă: & – semnificativ ($p < 0,05$) versus martor; * – semnificativ ($p < 0,05$) versus admitere, hsCRP-Proteina C reactivă înalt sensibilă, RAM-Remodelare adaptivă a miocardului, RPM Remodelare patologică a miocardului

Nivelul hsPCR la ziua a 2-a a demonstrat o rată semnificativă concludentă de elevare cu

62% la pacienții cu RAM și cu 51% la pacienții cu RPM, fapt ce este în corelare cu creșterea semnificativă a IL-1, IL-6 și TNF- α . La ziua a 3-a sporul conținutului seric al hsCRP este în ambele loturi mai mare de 100% (114% la pacienții cu RAM și 119% la pacienții cu RPM). Declinul nivelului circulant al hsCRP de la ziua a 3-a la ziua a 7-ea este, comparativ cu cel atestat pentru IL-1, IL-6 și TNF- α , mult mai rezervat, astfel, că la ultima estimare a fazei acute a infarctului acesta rămâne semnificativ în ambele loturi peste valoarea cu 50 și 56% la pacienții cu RAM și, respectiv, RPM.

Prin urmare, nici hsCRP nu demonstrează la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului diferențe notabile între pacienții care au dezvoltat remodelare post-infarct adaptivă și pacienții care au dezvoltat RPM. Deci, influențele markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului asupra patternelor de remodelare post-infarct a miocardului nu sunt determinative, iar markerii n-au valoarea predictivă în acest sens.

2.5. Evaluarea dinamicii markerilor anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat paternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului

Evaluarea la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului a dinamicii conținutului seric al markerilor anti-inflamatori principali a avut drept scop estimarea fezabilității programului genetic anti-inflamator în cadrul declanșării răspunsului inflamator în miocardul necrotizat, a raportului markerilor pro-/anti-inflamatori, precum și a valorii lor predictive vizavi de patternul de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului. Valoarea de admitere a markerului anti-inflamator AR-IL-1 α nu deferă semnificativ față de valoarea martor (tabelul 5).

Tabelul 5. Conținutul seric al AR-IL-1 α la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
AR-IL-1 α , pg/ml	Admitere	5,78 \pm 0,5	5,33 \pm 0,6	5,37 \pm 0,7
	1 zi		5,25 \pm 0,7	5,21 \pm 0,8
	2 zi		5,14 \pm 0,6	5,17 \pm 0,5
	3 zi		4,72 \pm 0,5&*	4,79 \pm 0,6&*
	4 zi		4,96 \pm 0,6	4,93 \pm 0,7
	5 zi		5,22 \pm 0,8	5,11 \pm 0,7
	6 zi		5,30 \pm 0,9	5,27 \pm 0,8
	7 zi		5,45 \pm 0,8	5,38 \pm 0,7

Notă: & – semnificativ ($p < 0,05$) versus martor; * – semnificativ ($p < 0,05$) versus admitere, AR-IL-1 α - Antagonistul receptorului interleukinei 1 α , RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

În primele 3 zile ale fazei acute a infarctului s-a urmărit un declin al AR-IL-1 α , astfel că la ziua a 3-a a fost constat cel mai mic nivel circulant al markerului în ambele loturi: 4,72 \pm 0,5 pg/ml pentru RAM și 4,79 \pm 0,6 pg/ml pentru RPM. Începând din ziua a 4-a, s-a atestat o tendință de creștere a nivelului circulant al AR-IL-1 α , astfel că la ziua a 7-a conținutul seric al markerului a atins în ambele loturi nivelul martor (5,78 \pm 0,5 pg/ml) și nivelul de admitere fără discrepanță semnificativă.

Rata de creștere a conținutului seric al AR-IL-1 α de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea la pacienții care au dezvoltat RAM a constituit 16% (de la 4,72 \pm 0,5 până la 5,45 \pm 0,8 pg/ml). La pacienții care au dezvoltat RPM rata de creștere a AR-IL-1 α a fost similară și a constituit 13% (de la 4,79 \pm 0,6 până la 5,38 \pm 0,7 pg/ml). Valorile cantitative ale AR-IL-1 α nu diferă între loturi nici la perioada fazei acute a infarctului, când răspunsul inflamator este marcat prin expresia macrofagelor anti-inflamatoare, M2. Prin urmare, markerul anti-inflamator, AR-IL-1 α , estimat în faza acută a infarctului nu are valoarea predictivă asupra paternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI.

Dinamica IL-4, comună pentru ambele loturi a fost diminuarea semnificativă la cote similare a valorii de admitere a conținutului seric al markerului anti-inflamator față de nivelul martor în medie cu 19% (tabelul 6).

Tabelul 6. Conținutul seric al IL-4 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM
IL-4, pg/ml	Admitere	4,88 \pm 0,6	3,91 \pm 0,4&	3,93 \pm 0,4&
	1 zi		3,84 \pm 0,4&	3,80 \pm 0,5&
	2 zi		3,79 \pm 0,5&	3,73 \pm 0,5&
	3 zi		3,74 \pm 0,4&	3,71 \pm 0,3&
	4 zi		4,21 \pm 0,4&	3,85 \pm 0,5&
	5 zi		4,73 \pm 0,5* p<0,05	3,88 \pm 0,4&
	6 zi		4,94 \pm 0,5* p<0,05	3,82 \pm 0,4&
	7 zi		5,73 \pm 0,6* p<0,05	3,92 \pm 0,5&

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; * – semnificativ (p<0,05) versus admitere; p – semnificația discrepantei vs RPM (Remodelare patologică a miocardului), RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

Distincția dinamicii IL-4 a fost decelată după ziua a 3-ea a fazei acute a infarctului. Entitatea acesteia constă în faptul că în lotul pacienților, care au dezvoltat remodelare post-infarct adaptivă a miocardului nivelul circulant al IL-4 a crescut notabil și progresiv începând cu ziua a 4-a, atingând la ziua a 7-ea o rată de creștere de 54% față de valoarea minimă iminentă zilei a 3-ea. Mai mult ca atât, deja la ziua a 5-a nivelul circulant al IL-4 excedă semnificativ valoarea de admitere și nu diferă semnificativ față de valoarea martor.

În lotul pacienților care au dezvoltat remodelare post-infarct patologică a miocardului nivelul circulant al IL-4 a elevat după ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea doar cu 6%: de la 3,71 \pm 0,3 până la 3,92 \pm 0,5 pg/ml. Sub aspectul acestui pattern al dinamicii conținutul seric al IL-4 la pacienții cu RAM devine semnificativ mai mare comparativ cu markerul din lotul pacienților cu RPM: cu 22% la ziua a 5-a, cu 30% la ziua a 6-ea și cu 47% la ziua a 7-ea.

Așadar, IL-4 poate fi un estimată drept un marker anti-inflamator cu valoare predictivă asupra paternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului, astfel, că elevarea nivelului ei circulant cu peste 50% în perioada de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea a fazei acute a infarctului este iminentă RAM, iar în cazul unei rate medii de creștere de 6%, în plan predictiv se anunță hazardul dezvoltării RPM.

Dinamica **IL-10** este similară cu cea al IL-4 în faza acută a infarctului miocardic (tabelul

7). La admitere nivelul circulant al IL-10 este practic egal în ambele loturi și semnificativ depreciat valorii martor în medie cu 26%, la ziua a 3-a conținutul seric al IL-10 nu diferă semnificativ de valoarea de admitere. Dinamica IL-10 după ziua a 3-a este notabil diferit în loturi. S-a constatat elevarea pronunțată a IL-10 în lotul pacienților cu RAM de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea cu 56%, deci o rată de creștere practic egală cu cea atestată în cadrul dinamicii nivelului circulant al IL-4: 56 vs 54%.

Tabelul 7. Conținutul seric al IL-10 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-10, pg/ml	Admitere	6,92±0,7	5,12±0,6&	5,16±0,5&
	1 zi		5,24±0,4&	5,21±0,4&
	2 zi		5,16±0,6&	5,20±0,5&
	3 zi		4,85±0,4&	4,83±0,4&
	4 zi		5,78±0,6&	4,76±0,5&
	5 zi		6,26±0,7* p<0,05	4,85±0,5&
	6 zi		6,98±0,7* p<0,05	5,08±0,6&
	7 zi		7,53±0,8* p<0,05	5,11±0,5&

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; * – semnificativ (p<0,05) versus admitere; p – semnificația discrepantei vs RPM (Remodelare patologică a miocardului), RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

Datorită acestei elevări considerabile, nivelul circulant al IL-10 devine semnificativ mai mare comparativ cu nivelul de admitere la estimările iminente zilelor 5, 6 și 7 ale fazei acute a infarctului și, analogic IL-4, nu diferă veritabil față de valoarea martor.

Sub aspectul acestui pattern al dinamicii, conținutul seric al IL-10 la pacienții cu RAM devine, ca și în cazul evaluării IL-4, semnificativ mai mare comparativ cu markerul din lotul pacienților cu RPM, decalajul atestat fiind chiar mai mare comparativ cu cel iminent IL-4: 29% la ziua a 5-a, 38% la ziua a 6-ea și 48% la ziua a 7-ea.

Așadar, și IL-10 are valoare predictivă asupra paternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, astfel, că elevarea nivelului ei circulant cu peste 50% în perioada de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea a fazei acute a infarctului este iminentă RAM, iar în cazul unei rate medii de creștere de 6%, în plan predictiv se anunță hazardul dezvoltării RPM.

2.6. Evaluarea markerilor inflamației la pacienții cu STEMI, parametrilor ecocardiografici și a markerilor remodelării matricei extracelulare la distanța de 1, 3, luni după angioplastie în raport cu predicția iminentă dinamici IL-4 și IL-10

Am verificat relevanța predictivă a modificării conținutului seric al IL-4 și IL-10 în perioada de repolarizare a macrofagelor (ziua 4 - ziua 7) în faza acută a infarctului, de a prezice dezvoltarea remodelării post-infarct adaptivă sau patologică la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei.

La 6 luni post IMA (perioada desăvârșirii remodelării post-infarct a miocardului) am evaluat caracterul modificării ecocardiografice comparativ cu valoarea de admitere a indicilor VTSVS, VTDVS, FE și alții. Creșterea valorii VTSVS sau VTDVS cu peste 20% indică asupra remodelării

post-infarct patologice a miocardului. Creșterea neînsemnată sau reducerea valorii lor reprezintă un semnalment ecocardiografic al remodelării post-infarct adaptive a miocardului. Conform acestor criterii au fost formate 2 loturi de pacienți: 1) Pacienții cu RAM (n=55), având VTSVS și/sau VTDVS crescut cu până la 20% față de valoarea inițială; 2) Pacienții cu riscul dezvoltării RPM (n=55), având VTSVS și/sau VTDVS crescut cu 20% și mai mult, față de valoarea inițială.

Rezultatele au confirmat concludent valoarea predictivă a IL-4 și IL-10 privind patternul de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI (tabelul 8).

Tabelul 8. Dinamica indicilor ecocardiografici și conținutul IL-4 și IL-10 la pacienții cu STEMI

Indice	Pacienți RAM (n=55)	Pacienți RPM (n=55)
Incrementul IL-4 în faza acută	53,6±6,8%	5,7±5,2%
Incrementul IL-10 în faza acută	54,1±6,9%	5,5±4,9%
DTDVS, mm		
Inițial (M±SD)	54,07±0,82	52,36±0,82
Inițial (Mediana) [P25-P75]	53,4 [51,3-57,8]	51 [49-53,4]
6 luni (M±SD)	54,12±0,75	59,09±0,95 (+11%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	52 [50,2-55]	57 [53,7-61,25]
VTSVS, ml		
Inițial (M±SD)	76,82±4,25	70,5±4,07
Inițial (Mediana) [P25-P75]	73 [56-94]	70 [51,5-98]
6 luni (M±SD)	74,88±4,71 (-3%)	106,35±5,58 (+50%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	75 [59-91]	104 [80-112]
		p=0,00254 vs RAM
VTDVS, ml		
Inițial (M±SD)	146,29±4,90	129,87±4,47
Inițial (Mediana) [P25-P75]	150 [174-166]	138 [111,3-165,8]
6 luni (M±SD)	147,58±5,024	188,94±6,09 (+45%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	151 [134-169,7]	190 [176-208]
		p=0,00281 vs RAM

Notă: RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, DTDVS - diametrul telesistolic a ventriculului stâng, DTSVS - diametrul telediasistolic a ventriculului stâng, VTDVS - volumul telesistolic a ventriculului stâng, VTSVS - volumul telediasistolic a ventriculului stâng

Într-adevăr, pacienții cu STEMI care la distanța de 6 luni prin înrăutățirea indicilor ecocardiografici VTSVS și VTDVS care s-au majorat comparativ cu valoarea inițială cu 50% și, respectiv, 45%, la fel micșorarea FE cu 7%, au dezvoltat RPM, au avut în faza acută a infarctului modificare a IL-4 și IL-10 foarte modestă (5,7% și 5,5%).

Și vice-versa, pacienții care la distanța de 6 luni s-au manifestat prin ameliorarea indicilor ecocardiografici, DTDVS și VTDVS au avut o tendință micșorare, iar VTSVS s-a redus cu 3% și FE a crescut cu 8%, au dezvoltat RAM și au avut în faza acută a infarctului modificare a IL-4 și IL-10 cu peste 50%.

Estimarea în ambele loturi a markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni n-a decelat diferențe notabile între paternul RAM și RPM (tabelul 9, 10).

Tabelul 9. Conținutul seric al markerilor pro-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie

Marker	Pacienți RAM (n=55)		Pacienți RPM (n=55)	
	1 lună	3 luni	1 lună	3 luni
IL-1 (M±SD)	5,26±0,6	5,19±0,6	5,32±0,6	5,21±0,6
ME [P25-P75]	5,1 [4,9-5,3]	5,3 [5,10-5,52]	5,37 [5,29-5,45]	5,1 [4,9-5,3]
IL-6	6,18±0,5*	5,75±0,5*	6,29±0,5*	5,83±0,5*
ME [P25-P75]	6,71 [5,9-6,34]	5,7 [5,65-5,92]	6,26 [6,12-6,37]	5,83 [5,74-5,96]
TNF- α	7,23±0,7*	6,56±0,6*	7,44±0,8*	6,85±0,7*
ME [P25-P75]	7,28 [7,21-7,38]	6,49 [6,3-6,67]	7,46 [7,36-7,54]	6,86 [6,74-6,94]
MCP-1	416,4±39*	367,7±32	424,4±41*	378,4±42
ME [P25-P75]	411 [400-422]	364 [344-379]	421 [408-427]	375 [373-388]
hsPCR	5,1±0,6**	4,3±0,5**	5,8±0,7**	4,8±0,6**
ME [P25-P75]	5,11 [4,95-5,19]	4,29 [4,19-5,35]	5,88 [5,79-5,98]	4,89 [4,78-4,96]

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; * - semnificativ ($p < 0,05$) versus markerul martor; ** - semnificativ ($p < 0,001$) versus markerul martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL – Interleukina, TNF- α - Tumor necrosis factor alfa, MCP-1 - Peptidul chemoattractant al monocitelor, hsPCR - Proteina C reactivă înalt sensibilă

Tabelul 10. Conținutul seric al markerilor anti-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie

Marker	Pacienți RAM (n=55)		Pacienți RPM (n=55)	
	1 lună	3 luni	1 lună	3 luni
AR-IL-1 α ME [P25-P75]	5,89 \pm 0,6 5,87 [5,75-5,86]	5,61 \pm 0,5 5,64[5,61-5,82]	5,79 \pm 0,5 5,8 [5,77-5,85]	5,68 \pm 0,6 5,66 [5,53-5,79]
IL-4 ME [P25-P75]	5,21 \pm 0,6 5,22 [5,12-5,29]	4,95 \pm 0,5 4,97[4,88-5,14]	4,08 \pm 0,4* 4,12 [3,92-4,22] p=0,00321 vs RAM	4,19 \pm 0,4* 4,22 [4,11-4,27] p=0,00182 vs RAM
IL-10 ME [P25-P75]	7,08 \pm 0,7 7,04 [6,94-7,21]	6,89 \pm 0,6 6,85[6,79-6,95]	5,83 \pm 0,6* 5,88 [5,79-5,95] p=0,00574 vs RAM	6,11 \pm 0,7* 6,19 [5,98-6,26] p=0,00756 vs RAM
IL-33 ME [P25-P75]	3,83 \pm 0,3 3,81 [3,76-3,89]	3,91 \pm 0,3 3,94[3,85-4,06]	3,64 \pm 0,3 3,66 [3,59-3,69]	3,81 \pm 0,3 3,83 [3,75-3,91]
Heregulina-1 β ME [P25-P75]	5,17 \pm 0,5 5,14 [5,07-5,20]	5,47 \pm 0,4 5,45[5,39-5,52]	5,07 \pm 0,5 5,08 [5,05-5,13]	5,33 \pm 0,5 5,31 [5,28-5,41]

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; * - semnificativ (p<0,05) versus markerul martor; RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL – Interleukina, AR-IL-1 α - Antagonistul receptorului interleukinei 1 α

Privind conținutul seric al markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni sunt importante următoarele particularități:

1. Nivelul circulant al hsCRP rămâne în ambele loturi peste valoarea critică de 3,0 mg/L, atât la distanța de 1, cât și 3 luni.
2. Nivelul circulant al IL-1 s-a redus în ambele loturi până la valorile lotului martor deja după 1 lună și rămâne în marja erorii admisibile și la distanța de 3 luni.
3. Nivelul circulant al IL-6 și TNF- α se atestă semnificativ majorat în raport cu markerii martor în ambele loturi de pacienți la ambele estimări cronologice, fără diferență semnificativă între loturi.
4. Conținutul seric al chemokinei MCP-1 se decelează semnificativ majorat în ambele loturi numai la distanța de 1 lună. După 3 luni markerul se depreciază până la valori fără diferență semnificativă față de valoarea martor.
5. Markerii anti-inflamatori, care n-au valoare predictivă asupra paternului de remodelare post-infarct a miocardului (ie, AR-IL-1 α , IL-33 și heregulina-1 β) s-au impus prin niveluri circulante iminente markerilor martori în ambele loturi, atât la distanța de 1, cât și la 3 luni.
6. Conținutul seric al IL-4 și IL-10 rămâne semnificativ subiacent valorii martor numai în lotul pacienților cu RPM, atât la distanța de 1 lună, cât și după 3 luni de la momentul angioplastiei.
7. Între loturile pacienților cu RAM și RPM la distanța de 1 și 3 luni de evoluție post-infarct nu au fost depistate diferențe semnificative privind markerii inflamației, cu excepția IL-4 și IL-10. În RPM conținutul seric al IL-4 este sub nivelul RAM cu 21,7% la distanța de 1 lună și 15,36% la distanța de 3 luni. Reculul IL-10 constituie 17,66% la distanța de 1 lună și 11,32% la distanța de 3 luni după angioplastie.

Perioada post-infarct de 1 lună se impune conceptual prin finalizarea sintezei colagenului de tip 3. Fezabilitatea acestui proces este dependentă de activitatea fibroblastelor și a miofibroblastelor, precum și de activitatea colagenazei A (MMP-1) care are proprietăți proteolitice față de acest colagen fibrilar. Sub acest aspect am determinat în ambele loturi conținutul seric al MMP-1 la distanța de 1 lună de evoluție post-infarct în corelare cu markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (tabelul 11).

Tabelul 11. Conținutul seric al MMP-1, PIIICP și CIIITP la pacienții cu STEMI după 1 lună

Marker	Martor (n=20)	Pacienți RAM (n=55)	Pacienți RPM (n=55)
MMP-1 (μg/ml)	4,5±0,5	5,1±0,5	8,8±0,8*
ME [P25-P75]	4,48 [4,41-4,49]	4,95 [4,9-5,3]	8,85 [8,5-9,2] p=0,00214 vs RAM
PIIICP (ng/ml)	7,2±0,6	14,1±1,3*	13,9±1,3*
ME [P25-P75]	7,19 [7,15-7,28]	14,2 [13,9-14,2]	13,9 [13,7-14,2] p=0,05588 vs RAM
CIIITP (ng/ml)	5,8±0,5	6,1±0,6	11,4±1,2*
ME [P25-P75]	5,77 [5,73-5,84]	5,95 [5,7-6,25]	11,45 [10,7-11,5] p=0,00182 vs RAM

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; * p<0,01 vs martor * p<0,01 vs martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, PIIICP-Marker de sinteză a colagenului fibrilar de tip III, CIIITP-Marker de degradare a colagenului fibrilar de tip III

Privind *turnover*-ul colagenului fibrilar de tip III estimat la distanța de 1 lună este important de menționat creșterea semnificativă a nivelului circulant al markerului degradării, CIIITP cu 97% față de markerul martor în lotul pacienților cu predicție la RPM. În sprijinul acestei evidențe importante se anunță elevarea semnificativă a nivelului circulant al colagenazei A, care scindează predilect colagenul de tip III (ie, MMP-1) cu 96%.

Dacă markerul de sinteză a colagenului fibrilar de tip III (PIIICP) crește semnificativ în ambele loturi cu 96% în RAM și 93% în RPM, comparativ cu markerul martor, atunci modificări semnificative privind MMP-1 și CIIITP în lotul pacienților cu predicție la RAM nu s-au constatat. Remarcabil, că modificări similare ale markerilor ECM sunt detectate și la distanța de 3 luni după angioplastie (tabelul 12).

Tabelul 12. Conținutul seric al MMP-1, PICP și CITP la pacienții cu STEMI la distanța de 3 luni

Marker	Martor (n=20)	Pacienți RAM (n=55)	Pacienți RPM (n=55)
MMP-8 (μg/ml)	8,7±0,8	8,2±0,8	15,5±1,3*
ME [P25-P75]	11,45 [10,7-11,5]	8,25 [10,7-11,5]	15,60 [14,92-15,5] p=0,00042 vs RAM
PICP (ng/ml)	12,3±1,8	18,3±1,8*	17,9±1,3*
ME [P25-P75]	12,26 [12,23-12,34]	18,25 [18,2-18,38]	18,00 [17,65-18,2] p=0,0595 vs RAM
CITP (ng/ml)	14,6±1,5	15,2±0,6	23,4±2,4*
ME [P25-P75]	14,5 [14,4-14,61]	15,16 [15,11-15,25]	23,35 [22,8-23,5] p=0,00091 vs RAM

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; * p<0,01 vs martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, PICP Marker de sintezei a colagenului fibrilar de tip I, CITP-Marker de degradate a colagenului fibrilar de tip I

Analogic colagenului de tip III, nivelul circulant al markerului de sinteză a colagenului de tip I este la distanța de 3 luni semnificativ elevat în cu 49% în RAM și cu 46% în RPM față de markerul martor, fenomen asociat inteligibil cu valori semnificative crescute ale IL-6, TNF-α și hsCRP la această perioadă de evoluție post-infarct. Evidența dată se acordă cu conceptul actual al remodelării post-infarct a miocardului care coroborează efectul profibrotic marcant al acestor citokine pro-inflamatoare.

Pacienții care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă a miocardului au avut la distanța de 3 luni valori cantitative normale ale MMP-1 și CITP. Acest fenomen este în acord cu nivelurile circulante normale ale IL-4 și IL-10 la distanța de 3 luni. Contrar, la pacienții cu RPM conținutul seric al acestor interleukine anti-inflamatoare este semnificativ redus față de valoarea martor.

Așadar, evaluarea în dinamică a răspunsului inflamator la pacienții cu STEMI care dezvoltă RAM sau RPM a scos în evidență valoarea determinantă a IL-4 și IL-10, citokine anti-inflamatoare cu conținut diferit în dependență de patternul remodelării, care prin acțiunea sa benefică asupra remodelării matricei extracelulare influențează calitatea remodelării miocardului.

2.7. Studiul experimental rezultate

În infarctul miocardic experimental reprodus clasic prin izoproterenol (IME) primejdia funcției ventriculului stâng (VS) a fost atestată deja în regimul fiziologic de perfuzie. Astfel, valoarea indicilor funcției de pompă, a jetului aortic(JA), fluxului coronarian (FC) și a debitul cardiac (DC) era cu până la 30% redusă față de martor, iar presiunea dezvoltată în sistolă a VS (PSVS) constituia doar 65,3% din nivelul martor. Caracteristic pentru IME a fost afectarea diastolei, fapt ce s-a manifestat prin elevarea cu 84,1% a presiunii telediastolice a VS (PTDVS) și

creșterea cu peste 44% a *stiffness*-ului diastolic (SD).

Capacitatea de adaptare a cordului izolat în IME a fost concludent depreciată față de martor în cadrul diferitor probe de efort hemodinamic și neuroendocrin.

Astfel, în condițiile umplerii minimale a atriului stâng și creșterii cu 38% a presiunii în estuarul aortei reculul indicilor funcției de pompă a devenit și mai mare față de martor, pe fondalul agravării disfuncției fazelor de relaxare și contracție izovolumică a cordului (tabelul 13).

Tabelul 13. Indicii de pompă ai cordului izolat în efort hemodinamic cu volum și rezistență

Indice	Martor		IME	
	Efort volum	Efort rezistență	Efort volum	Efort rezistență
JA, ml/min	5,7±0,45	2,3±0,22 -59,6% (p<0,001)	16,8±1,7	7,3±0,7 -56,5% (p<0,001)
DC, ml/min	16,2±1,4	9,6±0,85 -40,7% (p<0,001)	29,4±3,1	15,8±1,6 -46,3% (p<0,001)
-dP/dT max, mm Hg/sec	8206±172	6124±167 -25,4% (p<0,05)	8242±227	5665±226 -31,3% (p<0,05)
+dP/dT max, mm Hg/sec	6387±163	4836±147 -24,3% (p<0,05)	7196±219	5123±164 -28,8% (p<0,05)

JA-Jetel aortic, IME - Infarct miocardic experimental, DC-Debitul cardiac

Jetel aortic s-a micșorat cu 59,6% în efort cu volum minim, iar în efortul cu rezistență reculul față de martor a constituit 56,5%. Cota de depreciere de 30% a debitului cardiac decelată în regim fiziologic de perfuzie a crescut cu 36% în efort cu volum minim și cu 55% în efort cu rezistență. Remarcabil, că în aceste probe de efort hemodinamic a crescut reculul valorii vitezei maxime de relaxare și contracție izovolumică a cordului cu până la 50% și, respectiv, cu până la 26%, fapt ce aduce la apel rolul acestor faze ale ciclului cardiac în controlul și în afectarea reglării hetero- și homeometrice a cordului. O altă fațetă importantă a fiziopatologiei insuficienței cardiace cauzată de IME este răspunsul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1, apreciat prin micșorarea în vârful stimulării a PSVS cu 4,1%, asociată cu reducerea DC cu 12,5%. În lotul martor dinamica acestor indici a reflectat efectul inotrop pozitiv a cordului la acțiunea ET-1: majorarea lor cu 17,7% și, respectiv, 16,8%. Evoluția IME a excelat prin afectarea reactivității coronariene mediate de endotelium, deși rezerva funcțională coronariană (RFC) mediată prin hiperopalizare rămâne normală (tabelul 14).

Tabelul 14. Valoarea rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumic

Lot	Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea stimulilor vasodilatatori (10 ⁻⁶ M)				
	Ach	Br	Ad	H ₂ O ₂	EPC
Martor	35,6±3,4	22,3±2,4	24,8±2,4	14,4±1,4	13,8±1,5
IME	21,2±2,2 -40,4% vs martor p<0,01	15,8±1,7 -29,1% vs martor p<0,05	16,9±1,8 -31,8% vs martor p<0,05	15,5±1,5 +7,6%	13,7±1,4

Notă: IME-Infarct miocardic experimental, Ach – Acetilcolina, Br-Bradichinina, Adz - Adenozina, EPC - Epoxieicosatrienelor

Atenuarea inflamației în IME (am-TNF- α sau IL-10) a ameliorat funcția cardiacă (tabelul 15).

Tabelul 15. Indicii funcționali de efort ai cordului la acțiunea am-TNF- α sau IL-10

Lot	JA (ml/min) în volum minim	JA (ml/min) în efort rezistență	PSVS (mm Hg) la acțiunea ET-1	RFC (%) la acțiunea Ach
Martor (n=9)	5,7 \pm 0,45	16,8 \pm 1,7	170,3 \pm 10,4 +17,7% vs inițial	35,6 \pm 3,4
IME (n=9)	2,3 \pm 0,22*	7,3 \pm 0,7*	91,7 \pm 9,2* -4,1% vs inițial	21,2 \pm 2,2*
IME + am-TNF- α (n=9)	3,4 \pm 0,27* p<0,05	12,6 \pm 1,2* p<0,05	132,3 \pm 10,4* +10,8% vs inițial p<0,05	27,8 \pm 2,6* p<0,05
IME + IL-10 (n=9)	3,7 \pm 0,25* p<0,05	12,9 \pm 1,1* p<0,05	134,5 \pm 10,2* +11,1% vs inițial p<0,05	28,3 \pm 2,5* p<0,05

Notă: * - semnificativ vs martor (p<0,05); p – valoarea semnificației vs IME, JA- Jetul aortic, IME - Infarct miocardic experimental, IL - Interleukina, TNF- α - Tumor necrosis factor alfa, PSVS-Presiunea sistolică a ventriculului stâng, RFC- Rezerva funcțională coronariană

Astfel, valoarea JC în efortul cu volum și rezistență a crescut cu până la 77% în loturile cu tratament, iar acțiunea ET-1 s-a impus prin apariția efectului inotrop pozitiv. Importantă este și majorarea cu peste 32% a RFC la acțiunea acetilcolinei, iar pe de altă parte reducerea cu peste 23% a PTDVS în impactul cu ischemie (atestare la min 30), precum și cu peste 25% în reperfuzie (min 45).

Acest reviriment funcțional iminent ambelor formule de tratament anti-inflamator indică cu certitudine asupra rolului inflamației în evoluția insuficienței cardiace post-infarct și în fond reflectă date obținute în studiul clinic care demonstrează că elevarea cu peste 50% a nivelurilor circulante ale IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului de expresie a macrofagelor M2 la pacienții cu STEMI reprezintă o precondiționare importantă de remodelare adaptivă a miocardului. Prin beneficiul său demonstrat, antagonistul TNF- α și IL-10 merită abordarea cuvenită în gestionarea clinică a STEMI.

CONCLUZII GENERALE

1. Conținutul seric al markerlor pro-inflamatori principali (PCRhs, IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1) estimat zilnic în faza acută a infarctului nu are valoarea predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct, întrucât dinamica lor a fost similară atât în lotul pacienților cu remodelare adaptivă, cât și patologică.
2. Din setul markerilor anti-inflamatori explorați numai dinamica IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului s-a distins notabil între loturi, astfel, creșterea conținutului seric al acestor interleukine de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea cu peste 50% a fost iminentă remodelării post-infarct adaptive a miocardului, iar elevarea acestora <5% a fost caracteristică pacienților cu patternul patologic al remodelării, demonstrând valoare predictivă asupra paternului remodelării post-infarct a miocardului.
3. Răspunsul inflamator în faza acută a infarctului este în corelație cu markerii de remodelare a matricei extracelulare. Elevarea IL-4 și IL-10 caracteristică pacienților cu remodelarea post-infarct adaptivă a miocardului se asociază cu nivelul circulant normal al markerilor degradării colagenului de tip III (CIIIPT) și tip I (CITP) la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni. În remodelarea patologică conținutul lor seric este semnificativ peste valoarea martor și prin urmare poate fi un predictor al acesteia.
4. Evidențele studiului experimental realizat pe modelul de infarct miocardic izoproterenolic au adus dovezi importante asupra mecanismelor de exacerbare a insuficienței cardiace post-infarct în efort hemodinamic și neuroendocrin, precum și asupra eficienței tratamentului anti-inflamator estimată în cadrul perfuziei cordului izolat de șobolan. Micșorarea vitezei de relaxare și contracție izovolumică a cordului cu până la 33,5%, răspunsul inotrop negativ la acțiunea ET-1, afectarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu sunt mecanismele patogenetice cheie ale declinului progresiv al funcției de pompă a ventriculului stâng.
5. Atenuarea inflamației prin administrarea antagonistului TNF- α (am-TNF- α) sau a IL-10 s-a impus prin schimbări funcționale favorabile ale cordului, manifestările principale fiind apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, creșterea rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei cu până la 25% și a toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie, creșterea pragului aritmogen al miocardului și menținerea nativității funcționale a fenomenului coronarian Vanhoutte. Totodată, beneficiul funcțional al tratamentului IME cu IL-10 confirmă datele clinice privind, precum și valoarea ei predictivă asupra dezvoltării paternului adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului.
6. În baza rezultatelor studiului clinic și experimental se poate consolida un algoritm de predicție a patternului patologic de remodelare post-infarct a miocardului, elementele cheie ale căruia sunt: (i) creștere redusă a IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului, (ii) nivelul seric elevat al markerilor de degradare a colagenului fibrilar de tip III și I la distanța de 1 și, respectiv 3 luni, (iii) creșterea peste 20% de la valoarea inițială a VTDVS, VTSVS și DTDVS pe perioada remodelării post-infarct a miocardului, (iiii) reducerea vitezei contracției și relaxării izovolumice, precum și răspunsul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1 pe fondalul periclitării fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Estimarea dinamicii conținutului seric al IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI oferă valoarea predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului, astfel, că creșterea lui de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea cu peste 50% indică asupra prognosticului remodelării adaptive, iar incrementul interleukinelor <5% - indică asupra riscului remodelării patologice. În acest context se anunță inteligibilă corectarea tratamentului farmacologic post-infarct sub aspectul abordării tratamentului personalizat sau individual.

2. Beneficul funcțional notabil al antagonistului TNF- α (am-TNF- α) și al IL-10 decelat în studiul fundamental pe modelul de infarct izoproterenolic justifică plauzibilitatea aplicării acestor remedii anti-inflamatoare în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI, la care dinamica inertă a IL-4 și IL-10 are predicția riscului de dezvoltare a remodelării post-infarct patologice a miocardului.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

1. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(2):119-177.
2. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2020;141:161–171
3. Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *British Medical J*. 2016; <http://orcid.org/0000-0003-1344-6821>.
4. Garcia-Garcia C, Oliveras T, Ouaddi N et al. Short- and Long-Term Mortality Trends in STEMI-Cardiogenic Shock over Three Decades (1989–2018): The Ruti-STEMI-Shock Registry. *J Clin Med*. 2020; 9(8):2398. doi: [10.3390/jcm9082398](https://doi.org/10.3390/jcm9082398).
5. Poudel I, Tejpal C, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? *Cureus*. 2019; 11(7): e5280. doi: [10.7759/cureus.5280](https://doi.org/10.7759/cureus.5280).
6. Liu H, Jin Z, Yang S. Five-year outcomes of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents: Insights from the CREATE trial. *J Cardiol*. 2017; 69(1):149-155.
7. Bochaton T, Claeys MJ, Garcia-Dorado D, Mewton N, Bergerot C, Jossan C, et al. Importance of infarct size versus other variables for clinical outcomes after PPCI in STEMI patients. *Basic Res Cardiol*. 2019; 115:4. doi: 10.1007/s00395-019-0764-8.
8. Plugaru, A., Ivanov, M., Litvinenco, N., Ivanov, V.; Popovici, M. Provocările în managementul pacienților cu NSTEMI. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 48-59. ISSN 1857-0011.
9. Ivanov, M.; Ciobanu, L.; Popovici, I.; Ivanov, V.; Cobeț, V.; Popovici, M. Paternul de remodelare post-infarct a miocardului și evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu STEMI: relații și predictorii. *Congresul National de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology*, 2019, vol. 29, p. 159-160 (Poster 122).
10. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
11. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Therapeut*. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
12. Cobet, V., Ivanov, M., Tacu, L., et al. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. In: *European Journal of Heart Failure*. 2015, vol.17 (Suppl. S1), p.238 (IF 5,135).
13. Иванов, М. В.; Попович, М. И.; Чебану, Л. М.; Иванов, В. М.; Попович, И. М.; Кобец, В. А. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.
14. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
15. Langendorff O. Untersuchungen am unverlebenden augetierherzev. *Pflugers Arch*. 1985; vol. 61, p. 291-32
16. Neely J., Rovetto M. Techniques for perfusing isolated rat heart. *Methods Enzymol*. 1975; vol. 39, p. 43-60.

LISTA publicațiilor și a manifestărilor științifice

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor

la teza de doctor în științe medicale, cu tema: „Răspunsul inflamator la pacienții cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului”

realizată în cadrul Laboratorului de cardiologie intervențională a IMSP Institutul de Cardiologie a dnei **Mihaela Munteanu (Ivanov)**

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. Попович М., Чебану Л., Таку Л., Иванов В., Попович И., **Иванов М.**, Ротару В., Михалчан Л., Кобец В. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда. В *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 54–60. ISSN 1728-8800 (Print)ISSN 2619-0125 (Online) (**IF: 1.145**)
2. **Иванов М.**, Попович М., Чебану Л., Иванов В., Попович И., Кобец В. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. В *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(5), 17-24. ISSN 1728-8800 (Print)ISSN 2619-0125 (Online) (**IF 1.145**)
3. Lofredo L., Ivanov V., Ciobanu N., Deseatnicova E., Gutu E., Mudrea L., **Ivanov M.**, Nocella C., Commisotto V., Orlando F., Panunzio A., Palumbro I., Cosenza M., Bartimoccia S., Carnevale R., Violi F. Is There an Association between Atherosclerotic Burden, Oxidative Stress, and Gut-Derived Lipopolysaccharides? In *Antioxidants & Redox signaling*. 2020,33:11 doi.org/10.1089/ars.2020.8109 (**IF: 5,59**)

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

4. Popovici M., Anton E., **Ivanov M.** Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 24-33. ISSN 1857-0011.
5. Plugaru A., **Ivanov M.**, Ivanov V., Ciobanu L. Tratatamentul inflamației în ateroscleroză și aterotromboză, între experiment și realitate. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, 1(61), 65-78. ISSN 1857-0011.

- ✓ **articole în reviste naționale nerecenzate**

6. Plugaru A., **Ivanov M.**, Litvinenco N., Ivanov V., Popovici M. Provoacăările în managementul pacienților cu NSTEMI. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, 1(65), 48-59. ISSN 1857-0011
7. Plugaru A., Ivanov V., Popovici M., **Ivanov M.** SCA-NSTE și NSTEMI - lupii în blană de oaie. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 44-60. ISSN 1857-0011.
8. **Ivanov M.**, Plugaru A. Inflamația în patologia coronariană. În *Buletinul Academiei de*

Știința a Moldovei. Științe medicale. 2019, vol.1 (61), 79-83. ISSN 1857-0011.

9. **Ivanov M.**, Tacu L., Todiraș M., Cobet V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019, vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011
10. **Ivanov M.** Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictori. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2020, vol 1(65), 106 -113. ISSN 1857-0011
11. **Ivanov M.**, Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Todiraș M., Cobet V., Tacu L. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- α . În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2020, vol 1(65), 113-121. ISSN 1857-0011
12. **Ivanov M.**, Dumanschi C., **Ivanov V.**, Popovici M. Noi aspecte privind implementarea markerilor de necroză miocardică în infarctul acut de miocard fără elevarea segmentului ST. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2020, 1(65), 140-145. ISSN 1857-0011
13. Tacu L., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Moraru I., Rotaru V., Cobet V., Popovici M. Efectele endotelinei 1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2020, 1(65), 145-152. ISSN 1857-0011
14. Surev A., Ciobanu L., **Ivanov M.**, Popovici I., Cobet V., Popovici M. Myocardial remodeling in NSTEMI patients with intermediate and low cardiovascular risk exposed to delayed revascularization. In *Moldovan Medical Journal.* 2021;64(2):26-32. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-6381.
15. Plugaru A., **Ivanov M.**, Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Dicusar O, Popovici M. Preliminary data from the retrospective and prospective observational studies on NSTEMI patient management in Moldova. In *Moldovan Medical Journal.* 2021;64(1):56-62. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-638.

● **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

16. Cobet V., Popovici M., Ciobanu L., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobet E., **Ivanov M.**, Panfile E., Rotaru V. Inflammation inhibition effects in diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2017, vol.19 (Suppl. S1), 162-163 (**IF: 6,968**).
17. Popovici M., Cobet V., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I. Effect of TNF-alpha antagonist in doxorubicin induced cardiomyopathy. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 292.
18. Popovici M., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Cobet V., Ivanov V. Paternul remodelării post-infarct a miocardului se corelează cu citokinele anti-inflamatoare la pacienții cu STEMI. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 10.
19. L Tacu; **M Ivanov**; E Cobet; A Rotaru; L Ciobanu; V Rotaru; V Lutan; IU Feghiu; V Cobet; M Popovici Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact. *Eur J Heart Failure.* 2018, vol.20 (Supl.S1), 335. (**IF 10.683**)
20. Ciobanu L. Cobet E., Popovici M., Ivanov V., Ciobanu N., Popovici I., **Ivanov M.**, Cobet

- V. Endothelin-1 receptor antagonist and adrenomedullin improve functional recovery after myocardial infarction. *ESC Congress, Barcelona*. 2017, 26-30 august. P5299
21. Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobeț V., Costin S., Ciobanu N., **Ivanov M.** Early and late changes on multi-marker panel in patients with STEMI after angioplasty. *ESC Congress, Barcelona 2017*, 26-30 august. P5547
 22. Simionov L., **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V., Dragoi D. Efectele tratamentului cu nebivolol combinat cu ramipril vs. nebivolol asociat cu amlodipină asupra markerului inflamației la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială supuși angioplastiei coronariene. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 118.
 23. Simionov L., **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V. Evoluția biomarkerului inflamației sub tratamentul cu nebivolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene în dependență de tipul stentului implantat. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 52.
 24. **Ivanov M.**, Rusanovschi, C., Grama E. The effect of Nutraceutical Complex based on Monacolina K and bergamot on oxidative stress in hyperlipidemic patients. *XICT всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*, випуск 19 (locul 2 la Bucovinian International Medical Congress), Cernivți, 2017
 25. **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V., Dragoi D., Cobeț V. Early circulating predictors of post-infarction myocardial remodeling pattern. *Eur J Heart Failure*. 2018, vol.20 (Supl.S1), 224. **(IF 10.683)**
 26. Popovici M., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V. Predictori circulanți ai paternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI. Congresul National de Cardiologie 2018. *Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol. 28, 89-91 (Poster).
 27. **Ivanov M.**, Tacu L., Ivanov V., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Ciobanu L.; Popovici M. IL-10 atenuează cardiotoxicitatea doxorubicinii. Congresul National de Cardiologie 2018. *Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol. 28, 88-89 (Poster).
 28. Ivanov M., Tacu L., Todiraș M., Moraru, I., Cobeț V., Popovici M. Inflammation mitigation improves post-infarction functional recovery of the heart. *European Heart Journal*. 2019, vol. 40, issue suppl_1,1.P.6349 **(IF 23,239)** (Poster).
 29. **Ivanov M.**, Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Popovici M. Inhibiția TNF- alfa ameliorează evoluția funcțională post-infarct a cordului. Congresul National de Cardiologie, *Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p. 313-314 (Poster 243).
 30. **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., Popovici M. Paternul de remodelare post-infarct a miocardului și evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu STEMI: relații și predictorii. Congresul National de Cardiologie. *Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p. 159-160 (Poster 122).
 31. **Ivanov M.**, Țurcan V., Plugaru A., Surev A., Derejovscaia S., Ivanov V. AVC posprocedural: când cauza evidentă nu e cea justă. Congresul National de Cardiologie. *Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p.229-230 (Poster 175).
 32. Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., **Ivanov M.**, Popovici M. Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI (abstract-poster). *ESC Congress 2020* (online);

33. Ivanov M., Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobet V., Todiras M., Acute vascular effects of the ang 1-7 in endothelial dysfunction. Poster *89th EAS Congress*, 2021 DOI: [org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.278](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.278)

• **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

34. Popovici M., Moscalu V., **Ivanov M.,** Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobet V. Dosage sanguin de SR-Ca-2A utilisant des anticorps monoclonaux purifiés dans le test ELISE visant a obtenir un marquer fable pour la necrose du myocarde Salon international des inventions, Geneve, aprilie 2019 (Medalie de argint);

35. Ciobanu L., Moscalu V., Ivanov V., Popovici I., Costin S., **Ivanov M.,** Cobet V., Popovici M., - The circulating endothelial progenithor cells – a predictor of coronay and myocardial remodeling after coronary angioplasty. The world exhibition on inventions, research and new technologies. Eureka, Bruxelles, march 2018 (Medalie de aur);

36. Ciobanu L., Moscalu V., Ivanov V., Popovici I., Costin S., **Ivanov M.,** Cobet V., Popovici M., Cellules Endotheliales de circulation d’ancetre – un facteur predictif de transformation coronaire et myocardique apres l’angioplastie coronaire. Salon international des inventions, Geneve aprilie 2018 (Medalie de argint);

Autor:

Munteanu Mihaela

Secretar științific al Senatului, dr. filoz.

Didina Nisteanu