

ROLUL BIOMARKERILOR DE LEZIUNE MIOCARDICĂ ÎN DIAGNOSTICUL DISFUNȚIILOR CRONICE ALE MIOCARDULUI LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

The role of myocardial injury biomarkers in myocardium chronic disorders diagnosis in children and adolescents

Conf. Dr. Victoria Grosu

Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiectivele studiului. Estimarea modificărilor parametrilor hemodinamici în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului (DCM); evaluarea rolului unor proteine specifice cordului (TnI, mioglobinei, proteinei C reactive) ca biomarkeri de leziune a miocardului în diagnosticul precoce al DCM la copii și adolescenți.

Material și metode. Am realizat un studiu prospectiv care a inclus 162 de bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică, dintre care au fost selectați 52 de copii și adolescenți cu DCM secundare hipertensiunii arteriale, cu vârsta de 9-17 ani. Am analizat parametrii clinici, ecocardiografici și biochimici.

Rezultate. La bolnavii cu hipertensiune arterială, în baza examenului ecocardiografic a fost identificată o performanță geometrică a inimii numită „remodelare patologică”, care confirmă, de fapt, apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului. În serul sanguin la acești pacienți s-au determinat niveluri concentraționale sporite ale biomarkerilor de leziune miocardică (troponina I, mioglobina) și ale proteinei C reactive sau lactatdehidrogenazei.

Concluzii. Identificarea precoce a modificărilor parametrilor de performanță a miocardului (MMVS, IMMVS, GRPVS, HVS) de rând cu evaluarea biomarkerilor de leziune miocardică facilitează variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii și constituie metode valoroase în identificarea precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială.

Cuvinte cheie: disfuncții cronice ale miocardului, hipertensiune arterială, biomarkeri, mioglobină, troponina I, proteina C reactivă, remodelarea miocardului

ABSTRACT

Objectives of the study. Hemodynamic parameters changes estimation in the evolution of CMD; the role of specific cardiac proteins assessment (TnI, myoglobin, C-reactive protein) as biomarkers of myocardial injury in the early diagnosis of CMD in children and adolescents.

Material and methods. The study included 162 patients with chronic heart failure, of which 52 were children and adolescents aged 9-17 years with CMD secondary to arterial hypertension. The diagnosis was established but the assessment of clinical manifestations and the estimation of hemodynamic and biochemical tests.

Results. In patients with arterial hypertension the based on echocardiographic examination of the heart reveals the geometric performance called „pathological remodeling” which actually confirms the occurrence of chronic myocardial dysfunction.

The determination of specific biochemical tests assessing myocardial damage biomarkers in serum TnI, myoglobin and C-reactive protein and the cytoplasmic enzyme lactate dehydrogenase activity.

Conclusions. Early identification of changes of cardiac performance parameters (MMVS, IMMVS, GRPVS, HVS) and the evaluation of biomarkers of myocardial damage facilitates the options and diagnostic criteria of the heart remodeling are valuable methods to identify early chronic myocardial dysfunctions in children and adolescents with arterial hypertension.

Keywords: chronic myocardial dysfunctions, arterial hypertension, biomarkers, myoglobin, troponin I, C-reactive protein, cardiac remodeling

Autor corespondent:

Conf. Dr. Victoria Grosu, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: victoria.grosu@usmf.md

INTRODUCERE

Actualmente, insuficiența cardiacă cronică (ICC), sindrom polietologic, este definită ca un proces dinamic în care își semnează contribuția modificările neuroendocrine, factorii hemodinamici, ce provoacă remodelarea miocardului și alterarea funcționalității lui, modificări ale metabolismului și alte dereglări.

Prevalența insuficienței cardiace cronice este în creștere în toată lumea, având un prognostic rezervat și reducând perspectiva supraviețuirii, alterând calitatea vieții, producând invaliditate și fiind asociată de morbiditate crescută.

Disfuncțiile cronice ale miocardului (DCM) prezintă evenimentul final de evoluție ale oricărei maladii cardiovasculare și mențin constant la un nivel înalt morbiditatea prin maladii cardiovasculare. Evident că incidența progresivă, complexitatea tabloului clinic al sindromului de insuficiență cardiacă plasează studiul pe primele locuri ale medicinei contemporane (1,2). Hipertensiunea arterială (HTA) actualmente este considerată una dintre patologiile cele mai răspândite ale sistemului cardiovascular și unul din factorii de risc al aterosclerozei și a disfuncțiilor cronice ale miocardului (3). Hipertensiunea arterială esențială este însoțită de tulburări metabolice, hipertrigliceridemie, hiperinsulinemie, depozitare excesivă a lipidelor în adipocite la obezi, precum și de alți factori.

Pentru aprecierea gradului și a prognosticului hipertensiunii arteriale, este foarte important de utilizat diagnosticul precoce, în primul rând al semnelor de remodelare ale inimii și ale modificărilor în peretele arterial. Managementul diagnostic al maladiilor cardiovasculare include de regulă două direcții – diagnosticul invaziv și non-invaziv, ultimul având menirea să fortifice posibilitățile clinico-terapeutice.

În HTA sub acțiunea diferitor verigi patogenice se produc dereglări ale funcției diferitelor organe – ale inimii, vaselor, rinichilor, creierului, ochilor. Astfel, s-a demonstrat faptul că cel mai frecvent semn al afectării organelor-țintă în HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng cu remodelarea lui geometrică, în dezvoltarea căreia un rol prioritar îl deține expresia și durata prelungită a supravvalorilor tensiunii arteriale (4). Actualmente, dezvoltarea hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în HTA se apreciază din poziția adaptării structurale ale miocardului ca răspuns la sporirea sarcinii fiziologice, însă în condițiile de prelungire ale supravvalorilor tensionale, modificările de adaptare se transformă în cele de dezadaptare. Reieșind

din cele expuse, ne-am propus drept scop evaluarea performanței geometrice a inimii și a biomarkerilor de leziune a miocardului, precum și ale celor inflamatorii în DCM secundare hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Estimarea modificărilor parametrilor hemodinamici în evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți. Evaluarea rolului unor proteine specifice cordului (TnI, mioglobinei), a proteinei C reactive și a enzimei citoplasmice – LDH ca biomarkeri de leziune a miocardului în diagnosticul precoce al disfuncțiilor cronice ale miocardului.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetarea a inclus 162 de bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), dintre care au fost selectați 52 de pacienți cu disfuncții cronice ale miocardului secundare HTA cu vârsta 9-17 ani. Diagnosticul de HTA a fost stabilit conform recomandărilor SEC (2009), iar estimarea manifestărilor clinice ale ICC a respectat clasamentul NYHA (*New York Heart Association*). Determinarea parametrilor hemodinamici s-a efectuat utilizând metoda de ecocardiografie la aparatul „Ultramark-8“ (SUA) în regim M și Doppler.

Din grupul general de studiu au fost selectați 52 de pacienți cu DCM secundare hipertensiunii arteriale, care au constituit 2 loturi de cercetare. Astfel, lotul I de studiu l-au format 26 copii: 6 fete (23,1%) și 20 de băieți (76,95%), cu vârsta medie de $14,48 \pm 0,37$ ani, cărora li s-a administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Captopril în doze conform masei corporale, reieșind din calculul $1 \text{ mg/kg corp}/24$ de ore divizat în 3 prize. În studiul clinic a fost folosită terapie combinată cu antagonistul receptorilor de aldosteron Spironolacton în doze în funcție de masă corp – 1 mg/kg corp în 1-2 prize/24 de ore.

Lotul II de studiu a inclus 26 de copii: 11 fete (42,3%) și 15 băieți (57,7%), cu vârsta medie $14,59 \pm 0,42$ ani, cu ICC secundară hipertensiunii arteriale, cărora li s-a administrat tratament cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Enalapril în doză de $0,06 \text{ mg/kg}/24$ de ore, o dată pe zi. Lotul martor a fost format din 85 de copii condiționați sănătoși fără semne de ICC, la care s-au estimat parametrii ecocardiografici și indicii de laborator de referință. Tratamentul pacienților incluși în studiu a fost inițiat doar în condiții de spitalizare cu monitorizare promptă a indicatorilor clinici, hemodina-

mici, inclusiv ale valorilor FCC, pulsului, TA, diurezei. Durata tratamentului la acești bolnavi se programa individual în funcție de toleranța preparatului, îmbunătățirea indicatorilor clinici, hemodinamici, regresia semnelor clinice de ICC, ameliorarea toleranței la efort fizic, precum și de normalizarea indicilor biochimici și hormonal. Datele clinice au fost obiectivizate cu suportul investigațiilor paraclinice: electrocardiografice, ecocardiografice și monitorizării automate ambulatorii în 24 de ore a TA.

În examenul general al pacienților s-au efectuat următoarele investigații instrumentale adiționale: ultrasonografia organelor interne și a organelor sistemului urinar, urografia i/venoasă după indicații clinice, retinoscopia.

Diagnosticul de hipertensiune arterială a fost confirmat prin următoarele metode:

1) în baza datelor clinice – aprecierii supravalo-urilor tensionale determinate în cadrul tensiometriei repetate dinamice la membrele superioare și verificarea nivelului tensional la membrele inferioare pentru excluderea coarctăției de aortă; simptomelor clinice generale de tip vertigii, cefalee, modificări vizuale, cardialgii, senzații de sufocare și dureri retrosternale, precum și simptome de tip dispnee, palpitații cardiace, fatigabilitate caracteristice pentru ICC clasate după NYHA. Nivelul de hipertensiune arterială s-a apreciat după metoda percentilică (TA \geq percentila 97,5) folosind tabelele percentilice elaborate în funcție de vârstă, sex, înălțimea și greutatea pacientului în baza recomandărilor stipulate în ghidul adoptat de Societatea Europeană de Cardiologie în 2009 (3).

2) în baza examinărilor instrumentale: a) ECG standard – identificarea modificărilor ECG, în special al semnelor de hipertrofie a miocardului ventricular, tulburări ale sistolei electrice ventriculare cu alungirea intervalului Q-T (ms), dereglărilor de ritm cardiac, a modificărilor proceselor de repolarizare în miocardul ventriculului stâng; b) examenul radiologic al organelor cutiei toracice – constatarea modificărilor radiologice ale umbrei inimii și ale vaselor mari cu majorarea ICT; c) ecocardiografia – cu aprecierea tuturor parametrilor hemodinamici, inclusiv ale diametrelor cavitațiilor inimii, volumelor intracavitare (VTDVS, VTSVS), semnelor de hipertrofie ale miocardului VS, grosimii pereților VS. Frația de ejeție (FE) determinată în cadrul EcoCG notează funcția sistolică a inimii. Indicele FE < 25% indică o afectare severă a funcției inimii care corespunde cu o stare gravă a bolnavului cu semne de ICC clasa funcțională III-IV NYHA. Astfel, ecocardiografia este un examen important

pentru aprecierea prezenței și severității insuficienței cardiace, fiindcă permite diferențierea între formele sistolică și diastolică ale insuficienței cardiace cronice. Este necesar de menționat că, în cadrul disfuncției sistolice fracția de ejeție (FE) este < 45%, pe când în disfuncția diastolică fracția de ejeție poate fi FE > 50% (5). Severitatea insuficienței cardiace cronice în cadrul examenului clinic obiectiv este greu de apreciat și, în acest sens, examenul cheie este EcoCG; d) monitorizarea ambulatorie automată a TA/24 de ore cu aprecierea profilului diurn și nocturn al TA.

Criteriile de excludere din studiu în grupul general al bolnavilor cu HTA au fost maladiile următoare: coarctăția de aortă, feocromocitomul, patologia suprarenalelor (sindroamele Cushing, Conn, Liddle), hipertiroidismul, hipertensiunea intracraniană, hiper calciemia, stările reactive psihice, glomerulonefrita, hipertensiunea Fanconi, polichistoza renală, hidronefroza, hipoplazia renală, medicația cu corticosteroizi, tabagismul, consumul de droguri, alcool, intoxicațiile cu medicamente.

Determinarea mioglobinei

Mersul determinării: În godeurile planșetei fotometrice ale analizorului imunoenzimatic „Rayto” se măsoară 130 μ l de reagent diluent la care se adaugă 70 μ l de μ yo-reagent și 20 μ l ser sangvin. Probele se măsoară față de controlul care conține 130 μ l de reagent diluent și 70 μ l de μ yo-reagent și 20 μ l de 0,9% NaCl. Ulterior se agită și se măsoară densitatea optică față de H₂O distilată ce constituie E1. După 5 minute de incubație la t° de 37°C se măsoară E2. Mioglobina s-a determinat prin metoda standard de fluorimetrie al setului „mioglobină” (DAC-Spectro-MED) după formula *formula de calcul*: $\Delta E_{pr} = (E_2 - E_1) \text{ proba} - (E_2 - E_1) \text{ control}$; Mioglobina = $\Delta E_{pr} \cdot 925 \mu\text{g/l}$. (6).

Concentrația TnI în serul sangvin s-a efectuat prin metodele de analiză imunoenzimatică folosind test-sistemul „Xema-Medica” (2002).

Determinarea activității lactatdehidrogenazei s-a efectuat conform procedurii bazat pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția reversibilă de reducere a piruvatului în L-lactat. Reacția decurge în prezența NADH+H-ului, care se oxidează în NAD. Concomitent are loc micșorarea absorbției, care se estimează spectrofotometric la 340 nm și corelează cu activitatea enzimei. Mersul determinării: tehnica de lucru se efectuează în planșetele cu 96 de godeuri cu fundul plat pentru analiză imunoenzimatică. Se măsoară 0,01 ml material de cercetat (ser sangvin sau omogenat tisular diluat 1:10), se suplimentează cu 0,25 ml soluție-tampon cu substrat. După 60 s de preincubare se înregistrează scă-

derea densității optice în decurs de 1 min la 340 nm, utilizând programul „măsurare cinetică cu coeficient” al analizorului. Activitatea enzimei se calculează, reieșind din coeficientul molar de absorbție al NAD-ului (la 37°C și 340 nm, $\epsilon = 6,22 \text{ mmol} \cdot \text{cm}^{-1}$) și se exprimă în nmol de NAD, format timp de 1 s la 1 g de țesut (nmol/s·g) sau la 1 l ser (nmol/s·l) (6).

Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” prin metode de analiză variațională, descriptivă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-a prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „ THI^2 ” (X^2).

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T criteriu de selecții coerente. Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a doua grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer.

REZULTATE

Estimarea stării clinice generale s-a efectuat în baza clasei funcționale de ICC. Repartiția clasei

funcționale de ICC la pacienții examinați cu hipertensiune arterială a fost următoarea: în lotul I de studiu la pacienții cu hipertensiune arterială în 11,5% cazuri a fost apreciată clasa funcțională NYHA I, iar în 84,6% cazuri clasa funcțională NYHA II, clasa funcțională NYHA III – în 3,8% cazuri; în lotul II de studiu la pacienții cu hipertensiune arterială – în 19,2% cazuri s-a apreciat clasa funcțională NYHA I, în 80,8% cazuri – clasa funcțională NYHA II, iar cazuri clinice de insuficiență cardiacă severă nu s-au determinat.

În simptomatologia clinică la bolnavii cu hipertensiune arterială au predominat următoarele semne: tahicardie (palpitații cardiace) – la 46 de bolnavi (88,46%) cazuri ($p < 0,01$), cefalee – la 45 de bolnavi (86,5%) cazuri ($p < 0,001$), fatigabilitate – la 41 de bolnavi (78,8%). Dinamica valorilor funcționale ale parametrilor hemodinamici peste 6 luni de tratament a estimat următoarele rezultate prezentate în Tabelul 1.

După cum se poate observa în Tabelul 1, valorile parametrilor hemodinamici ai tensiunii arteriale sistemice TAs, TAd au notat diferențe semnificative comparativ cu cele ale lotului martor inițial la includere în studiu în ambele loturi investigate ($p < 0,001$), cu o reducere semnificativă a valorilor tensionale în dinamicul tratamentului peste 6 luni

TABELUL 1. Evoluția parametrilor hemodinamici la copii cu hipertensiune arterială

Indicele	Lot	Inițial	6 luni	P	Lot martor
TAs, mmHg	I	158,0 ± 3,2*** (153%)	122,3 ± 2,0*** (118%)	< 0,001	103,6 ± 0,3
	II	158,6 ± 3,4*** (153%)	124,0 ± 2,1*** (120%)	< 0,001	
	p	> 0,05	> 0,05		
TAd, mmHg	I	96,3 ± 1,35*** (177%)	80,9 ± 1,3*** (148%)	< 0,001	54,6 ± 2,4
	II	97,6 ± 1,5*** (179%)	82,6 ± 1,2*** (151%)	< 0,001	
	p	> 0,05	> 0,05		
FCC, b/min	I	104,0 ± 4,1*** (123%)	77,0 ± 1,4* (91%)	< 0,001	84,5 ± 3,4
	II	124,2 ± 4,1*** (147%)	79,6 ± 1,6 (94%)	< 0,001	
	p	< 0,01	> 0,05		
IMMVS, g/m ²	I	82,3 ± 2,2*** (178%)	86,9 ± 3,8*** (186%)	> 0,05	46,5 ± 1,3
	II	82,4 ± 1,4*** (178%)	88,9 ± 4,0*** (191%)	> 0,05	
	p	> 0,05	> 0,05		
MMVS, g	III	162,7 ± 7,1*** (203%)	157,6 ± 7,0*** (191%)	> 0,05	82,6 ± 4,2
	IV	187,0 ± 12,8*** (228%)	171,3 ± 10,7*** (208%)	> 0,05	
	p	> 0,05	> 0,05		

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii lotului martor:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

de observație fără diferențe între ele, dar fiind consemnată o variație în raport cu lotul martor și în raport cu indicatorii inițiali ($p < 0,001$).

Valorile tensionale în mediu pe ambele loturi s-au majorat identic astfel, încât TAs inițial în lotul I a sporit cu 53%, iar TAd – cu 77% respectiv, în lotul II TAs a sporit cu 53%, iar TAd cu 79% comparativ cu lotul martor. Media frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) inițial în lotul I a sporit cu 23%, iar în lotul II cu 47% față de lotul martor, cu normalizare ulterioară în perioada observațională, prezentând diferențe autentice în dinamică pe grup ($p < 0,001$). Indicii FCC inițial în ambele loturi au estimat valori semnificativ diferite față de lotul martor ($p < 0,001$). Valorile parametrilor de performanță cardiacă (MMVS, IMMVS) au evidențiat majorări semnificative în ambele loturi comparativ cu lotul martor atât la etapa de includere în studiu, cât și la 6 luni de observație ($p < 0,001$). Astfel, MMVS inițial a sporit în lotul I cu 103%, iar în lotul II cu 128%, după 6 luni a rămas majorată în lotul I cu 91%, iar în lotul II – cu 108% respectiv. Modificările indicelui masei miocardului VS în ambele loturi s-au repartizat astfel încât inițial IMMVS în ambele loturi a fost sporit cu 78% în comparație cu lotul martor, iar peste 6 luni valorile au prezentat modificări exprimate pentru lotul I cu 86%, iar pentru lotul II – cu 91%.

Analiza comparativă a modificărilor electrocardiografice la etapa inițială la pacienții cu HTA a demonstrat diferențe veridic concludente după prezența unor semne electrocardiografice caracteristice pentru disfuncțiile cronice ale miocardului, cum sunt modificări ale morfologiei complexului QRS și ale undei T, inclusiv ale semnelor sugestive de tulburări ale proceselor de repolarizare – modificări

diverse ale segmentului ST-T și alungirea intervalului Q-T până la 40-42“. Semnele electrocardiografice de hipertrofie a miocardului VS sunt caracteristice bolnavilor cu hipertensiune arterială, se prezintă cu semnificație între loturi ($p < 0,01$) și confirmă debutul disfuncțiilor cronice ale miocardului în grupul studiat.

Particularitățile electrofiziologice documentate prin examenul ECG în dinamica observațională a bolnavilor din loturile studiate sunt redată în Tabelul 2. După datele prezentate în acest tabel la 6 luni de observație clinică se notează ameliorări ale ritmului cardiac cu revenirea la ritm sinus în 100% cazuri, reducerea tahicardiei sinusale în 57% cazuri, ale duratei intervalului QT cu 27,7 ms, ameliorarea morfologiei complexului QRST în 73% cazuri, dispariția extrasistoliei ventriculare și reducerea frecvenței extrasistoliilor supraventriculare în 10% cazuri, îmbunătățirea proceselor de repolarizare în miocardul VS în 89% cazuri și reducerea gradului de remodelare a miocardului prin hipertrofie a VS în 54% cazuri.

Este dovedit, că modificarea geometriei miocardului VS anticipă dezvoltarea hipertrofiei miocardului. Modelul geometric al VS se apreciază pe baza indicelui masei miocardului ventriculului stâng și pe baza indicelui grosimii relative a peretelui ventriculului stâng. Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng se calculează ca raportul între grosimea miocardului către volumul ventriculului stâng. Criteriul de majorare a grosimii relative a peretelui ventriculului stâng, ce identifică remodelarea ventriculului stâng, la pacienții adulți variază de la 0,40-0,44 (5).

Valoarea medie a grosimii relative a peretelui ventriculului stâng în studiul dat este mai înaltă la

TABELUL 2. Modificările electrocardiografice la pacienții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Semnele ECG	Bolnavii cu HTA (n = 52) inițial		Bolnavii cu HTA (n = 52) peste 6 luni		p
	n	%	N	%	
ECG semne – Ritm sinus	51	98,07	52	100	> 0,05
Tahicardie sinusală	33	63,4	3	5,8	< 0,001
Bradicardie sinusală	2	3,8	0	0	< 0,05
Durata interval Q-T, ms	382,3 ± 13,2		354,6 ± 8,4		> 0,05
Depresia segm. ST, mm	1,10 ± 0,06		0,6 ± 0,02		< 0,001
Semne de modificări a morfologiei compl. QRST	46	88,4	8	15,4	< 0,001
Extrasistolie, s/ventriculară	6	11,5	1	1,9	< 0,05
Extrasistolie ventriculară	6	11,5	0	0	< 0,001
Tulburări de repolarizare în miocardul VS	49	94,2	3	5,8	< 0,001
Semne de HVS	32	61,5	4	7,7	< 0,001

Notă: Diferențele statistic semnificative între loturi – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$,

*** $p < 0,001$.

adolescenții cu hipertensiune arterială stabilă ($0,41 \pm 0,25$), pe când la pacienții cu HTA labilă constituie $0,39 \pm 0,12$, care de fapt nu a fost diferit de lotul martor ($0,37 \pm 0,02$).

Așadar, indicele grosimii relative a peretelui ventriculului stâng cu valoarea ce a depășit peste 0,44 a fost apreciat în 28,5% cazuri (8 bolnavi) din numărul total ($n=28$) a bolnavilor cu hipertensiune arterială stabilă cu disfuncție diastolică documentată ecocardiografic, mai rar la bolnavii cu HTA labilă în 14,2% cazuri (4 bolnavi) și nu s-a determinat la adolescenții cu nivel tensional arterial normal din lotul martor.

Variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale sunt prezentate în Tabelul 3.

TABELUL 3. Tipurile de remodelare ale miocardului ventriculului stâng la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale

Geometria ventriculului stâng	Indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS, g/m ²)	Grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng (GRPVS, cm)
Normală (martor)	$39,5 \pm 1,3$	$0,37 \pm 0,02$
Hipertrofie concentrică	$56,6 \pm 12,4$	$0,41 \pm 0,25$
Hipertrofie excentrică	$62,4 \pm 8,6$	$0,42 \pm 0,15$
Remodelare concentrică	$42,4 \pm 6,2$	$0,44 \pm 0,2$

Unul dintre obiectivele centrale de cercetare a fost aprecierea unor noi markeri ale ischemiei miocardului ce posedă o înaltă specificitate și sensibilitate, ca proteinele cardiospecifice – troponina cardiacă I (TnI), mioglobina, precum și a proteinei C reactive și a enzimei citoplasmatică – LDH.

În studiu a fost identificat nivelul concentrațional al troponinei I în serul sangvin la bolnavii cu ICC. În urma analizelor efectuate s-a constatat o majorare a conținutului seric a troponinei I până la $1,20 \pm 0,3$ ng/ml în I lot de studiu inițial, iar în lotul II de studiu până la $0,21 \pm 0,06$ ng/ml cu o diferență

($p < 0,01$) față de martor, nivelul troponinei a fost sporit semnificativ la bolnavii cu hipertensiune arterială față de lotul martor ($p < 0,001$) cu reducerea ulterioară în dinamică a concentrației până la normalizare statistic semnificativă în raport cu indicatorii inițiali în lotul I ($p < 0,01$), pe când în lotul II valorile concentraționale s-au redus fără semnificație. Evaluarea nivelului concentrațional ale mioglobinei în ser sangvin a notat o sporire semnificativă veridică la etapa inițială până la $33,20 \pm 1,7$ ng/ml în lotul I ($p < 0,01$) și până la $28,4 \pm 1,7$ ng/ml în lotul II, dar fără diferențe față de lotul martor cu ameliorare ulterioară dinamică veridic concludentă în raport cu indicatorii inițiali a concentrației serice pentru ambele grupe ($p < 0,001$). Aprecierea activității enzimei citoplasmatică a lactatdehidrogenazei a prezentat o majorare a nivelului seric inițial respectiv pentru – LDH $521,49 \pm 18,13$ Un/l în I lot cu semnificație față de lotul martor ($p < 0,001$) și $449,6 \pm 15,7$ Un/l în lotul II de studiu, și ea semnificativă ($p < 0,001$) față de martor, cu o regresie concludentă în raport cu indicatorii inițiali în ambele grupe ($p < 0,001$). Activitatea proteinei C reactive a notat valori sporite inițial până la $3,32 \pm 0,4$ UI/l ($p < 0,001$) în lotul I și până la $2,86 \pm 0,4$ UI/l în lotul II ($p < 0,001$), iar în durata de observație clinică concentrațiile serice în ambele loturi au fost reduse până la înregistrarea valorilor subnormale în dinamică ($p < 0,001$).

DISCUȚII

Evoluția evenimentelor clinico-paraclinice în studiul dat a fost următoarea: pacienții ce au administrat terapie combinată (Captopril și Spironolacton) au manifestat o importantă ameliorare atât de ordin clinic cu reducerea semnelor clinice funcționale de insuficiență cardiacă, cât și o reducere semnificativă a valorilor tensionale, rezultând cu o diferență autentică între grupuri. La 6 luni de observație clinică pacienții ce au primit Enalapril (lotul

TABELUL 4. Dinamica modificărilor proteinelor cardiospecifice în evoluția insuficienței cardiace secundare hipertensiunii arteriale

Indicatorii evaluați	p	I lot inițial	II lot inițial	I lot 6 luni	II lot 6 luni	Lot martor
Troponina I, ng/ml	pdI < 0,01	$1,20 \pm 0,3^{***}$	$0,21 \pm 0,06^{**}$	$0,03 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,001$
	pdII > 0,05	$p < 0,01$		$p > 0,05$		
Mioglobina, ng/ml	pdI < 0,001	$33,2 \pm 1,7^{**}$	$28,4 \pm 1,7$	$19,5 \pm 1,3$	$18,8 \pm 1,4$	$22,9 \pm 3,04$
	pdII < 0,001	$p > 0,05$		$p > 0,05$		
PCR, UI/l	pdI < 0,001	$3,32 \pm 0,4^{***}$	$2,86 \pm 0,4^{***}$	$0,22 \pm 0,09$	$0,45 \pm 0,17$	$0,64 \pm 0,2$
	pdII < 0,001	$p > 0,05$		$p > 0,05$		
LDH, UI/l	pdI < 0,001	$521,5 \pm 18,2^{***}$	$449,6 \pm 15,7^{***}$	$277,3 \pm 10,5^{**}$	$279,4 \pm 11,2^{**}$	$235,6 \pm 6,4$
	pdII < 0,001	$p < 0,01$		$p > 0,05$		

Notă: Diferențele statistic semnificative în raport cu lotul – martor – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; pd I – semnificația dinamică în I grup, pd II – semnificația dinamică în grupul II

II de studiu) și-au îmbunătățit evident prestația, dar au cedat semnificativ lotului I, cu o diferență verifică după indicii de performanță a inimii, ca valoarea masei miocardului VS (g) și indicele masei miocardului VS (IMMVS).

În cercetare a fost calculat indicele masei miocardului VS la lotul martor în valoare de $39,5 \pm 1,3$, iar grosimea relativă a peretelui ventriculului stâng a fost notată în valoare de $0,37 \pm 0,02$, ceea ce corespunde cu datele din literatură (7). La bolnavii cu hipertensiune arterială au fost apreciate tipurile de hipertrofie concentrică cu IMMVS – $56,6 \pm 12,4$ și GRPVS – $0,41 \pm 0,25$. Este important de accentuat că în studiu a fost apreciat și tipul de hipertrofie excentrică cu IMMVS de $62,4 \pm 8,6$ și GRPVS $0,42 \pm 0,15$. Varianta geometrică de remodelare concentrică a notat IMMVS în valoare medie de $42,4 \pm 6,2$ și GRPVS – $0,44 \pm 0,2$.

În baza acestora au fost determinate câteva tipuri de remodelare cardiacă: hipertrofie concentrică a miocardului VS, hipertrofie excentrică a miocardului VS și remodelare concentrică a miocardului. Tipul de remodelare a miocardului ventriculului stâng este apreciat actualmente drept un criteriu important nu numai al severității maladiei, dar și de prognostic al hipertensiunii arteriale. Hipertrofia concentrică a miocardului se consideră un predictor de risc înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Hipertrofia excentrică se însoțește cu un risc cardiovascular mediu al complicațiilor în perioadele de adolescent și adult tânăr, precum și în perioadele ulterioare de vârstă (7). Este foarte important de menționat că apariția remodelării miocardului depinde de varianta hipertensiunii arteriale.

Evaluarea variabilelor parametrilor ecocardiografici ale miocardului VS obținuți denotă performanța geometrică a inimii numită „remodelare patologică“, care confirmă de fapt apariția disfuncțiilor cronice ale miocardului la bolnavii cu ICC secundară hipertensiunii arteriale. Evaluând cele relatate anterior, am constatat că în ICC secundară HTA se produc modificări semnificative ale parametrilor electrofiziologici ale activității cordului, ceea ce denotă o dereglare a sistemelor reglatoare în electrofiziologia cordului și influențează semnificativ starea clinică a bolnavilor și evoluția disfuncțiilor cronice ale miocardului. Specificul modificărilor parametrilor ECG în insuficiența cardiacă cronică secundară hipertensiunii arteriale influențează prognosticul bolnavilor, având un risc sporit de moarte subită. De aceea, este importantă depistarea precoce a semnelor de insuficiență cardiacă la această categorie de bolnavi și inițierea tratamentului patogenetic pentru susținerea funcției de pompă a inimii, fără a spori necesarul de oxigen al

miocardului. Pentru aceasta a fost oportună alegerea grupului de preparate, în special al IECA fie în monoterapie, fie în terapie combinată (IECA + antagonist al receptorilor de aldosteron) selectată individual în funcție de indicațiile clinice a pacientului.

În ultimii ani, markerii biochimici continuă să constituie o mare parte integrativă în strategiile diagnosticului non-invaziv în cardiologie. Astfel, în diagnosticul leziunilor miocardului troponinele T și I cardiace se consideră biomarkeri noi în maladiile ischemice ale miocardului. Grație specificității și sensibilității înalte, aprecierea troponinelor cardiace a devenit „standardul de aur“ în diagnosticul biochimic al sindromului coronarian acut. În acest sens, în baza rezultatelor cercetărilor mari randomizate, nivelul sporit al troponinelor în serul sanguin a fost determinat de către experții Societății Europene de Cardiologie ca biomarker, ce indică un risc evident al complicațiilor grave în ischemia acută și cronică, iar aprecierea acestor indici a fost recomandată pentru uz larg în determinarea prognosticului bolnavilor cu sindrom coronarian acut (8,9). Rezultatele studiului dat au relevat semnificația clinico-diagnostică a determinării concentrației în ser sanguin a proteinei specifice cordului – Troponinei I în diagnosticul precoce ale afectării miocardului de genăz hipoxică la copiii cu disfuncții cronice ale miocardului, notând o pondere semnificativă a concentrației serice. Rezultatele cercetării noastre coincid cu datele din literatura de specialitate în ce privește sensibilitatea și importanța diagnostică a testului de apreciere a troponinei I în afecțiunile hipoxice și ischemice ale inimii (10). Rezultatele cercetărilor noastre cu privire la aprecierea mioglobinei în ser sanguin la copiii cu ICC se prezintă diferite în raport cu datele din literatură, care sunt controversate în ce privește concentrațiile serice în diverse stări patologice ale miocardului și au estimat un test important de diagnostic biochimic al disfuncțiilor cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale (11). Analiza nivelului concentrațional a enzimelor citoplasmice a permis în studiul dat a oferi o semnificație diagnostică ale acestor markeri în evoluția sindromului de insuficiență cardiacă congestivă și a servit drept indicator în abordul terapeutic patogenetic al acestuia.

Aprecierea comparativă a valorilor biomarkerilor hipoxiei miocardului sugerează starea procesului inflamator la nivel celular cardiac. Totodată, acești markeri biologici oferă posibilitatea de prognozarea a suferinței miocardului, ceea ce este foarte important în conduita terapeutică și prognosticul maladiei. Apariția modificărilor precoce metabolice în conținutul seric al proteinelor și enzimelor cardiospecifice anticipă procesele de remodelare ale miocardului

ventriculului stâng, ceea ce poartă o conotație extrem de importantă clinico-hemodinamică în dezvoltarea disfuncțiilor sistolice și diastolice ale cordului.

Tratamentul disfuncțiilor cronice ale miocardului a cunoscut în ultimele două decade progrese remarcabile. Modularea hiperactivității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (prin inhibitorii enzimei de conversie și/sau blocantele receptorilor de angiotensină, antagoniștii receptorilor de aldosteron prin spironolactonă și eplerenonă) și a celui simpato-adrenergic prin β -adrenoblocante au avut un puternic impact asupra mortalității și morbidității prin ICC, HTA la adulți (12,13). Actualmente, abordul terapeutic al ICC la copii înrolează strategii definite cu certitudine în urma unui număr impunător de studii multicentrice randomizate placebo controlate care vizează influența diferitor remedii asupra indicilor de morbiditate, mortalitate și a ameliorării calității și prognosticului vieții pacienților (14). Din cauza dificultăților de specificare diagnostică a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii în prezent nu există unanimitate în elaborarea opțiunilor de tratament ale acestei patologii. Opțiunile terapeutice folosite în studiul dat poartă o distincție înaltă în funcție de modulii patogenetici ai dezvoltării sindromului de insuficiență cardiacă cronică și au confirmat o îmbunătățire a evenimentelor clinico-paraclinice de durată, influențând astfel progresiunea disfuncțiilor cronice ale miocardului la copii și adolescenți.

CONCLUZII

1. Identificarea precoce a modificărilor parametrilor de performanță ale miocardului (MMVS,

IMMVS, GRPVS, HVS) în condițiile supravalorilor tensionale persistente din studiul dat indică apariția timpurie a tipurilor de remodelare patologică a miocardului ventriculului stâng și facilitează variantele și criteriile diagnostice de remodelare a inimii la copiii și adolescenții cu disfuncții cronice ale miocardului secundare hipertensiunii arteriale în vederea alegerii unui tratament patogenetic select.

2. În rezultatul studiului s-a constatat, că evaluarea biomarkerilor de leziune miocardică (TnI, mioglobinei), a markerului proinflamator proteinei C reactive, a enzimei citoplasmatică LDH care integrează semnele de leziune miocardică și inflamatorii constituie metode valoroase în identificarea precoce a disfuncțiilor cronice ale miocardului la copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială.

3. Rezultatele studiului relevă că bolnavii cu hipertensiune arterială care au primit terapie combinată cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril) și cu antagonistul receptorilor de aldosteron (Spironolacton) au manifestat o importantă ameliorare atât de ordin clinic, cu reducerea simptomelor funcționale de insuficiență cardiacă, cât și o micșorare semnificativă a valorilor tensionale, rezultând o diferență autentică între grupuri.

4. La 6 luni de durată observațională, pacienții tratați cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (Enalapril) din lotul II de studiu și-au îmbunătățit evident prestația, dar au cedat semnificativ celor din lotul I de studiu, ce au administrat terapie combinată cu remediile susnumite cu o diferență veridică după indicii de performanță a inimii ca valoarea masei miocardului VS (g) și indicele masei miocardului VS (IMMVS).

BIBLIOGRAFIE

1. **Thakur V et al.** Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29:759-767
2. **Kantor P.F. et al.** Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013; 29:1535-52
3. **Lurbe E., Cifkova R., Kennedy J.** Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension.* 2009; 27:1719-1742
4. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34:2159-219
5. ACE COMMITTEE RECOMMENDATION. Recommendation for chamber quantification: a report from American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18:1440-1463
6. **Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al.** Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010. 97 p.
7. **Monyeki K., Kemperte I.** The risk factors for elevated blood pressure and how to address cardiovascular risk factors: a review in pediatric populations. *Journal of Human Hypertension.* 2008; 22 (7):450-459.
8. **Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K.** 2013 ESH-ESC Guidelines for the management of Hypertension. *J.Hypertension.* 2013; 31(7):1281-1357
9. **Soungswang J.K., Nana A.** Cardiac Troponin T: a marker in the Diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatric Cardiology.* 2005; 26:45-49
10. **Sugimoto M. et al.** Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. *Circ. J.* 2011; 75:2213-2219
11. **Patel M.S., et al.** Serum parameters and echocardiographic predictors of death or need for transplant in newborns, children, and young adults with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105:1798-1801
12. **Faris R.F. et al.** Diuretics for heart failure. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2012; 2:CD003838
13. **Paulus W.J., van Dallegoij J.J.** Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(6):526-37.
14. **Stephens M.M., Maxwell L.** Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents. *Clin. Respir. Pulm. Med.* 2012; 6:13-25.