

# FIZIOLOGIA ȘI SANOCREATOLOGIA

## SEMNIFICAȚIA ALBUMINEI MODIFICATE DE ISCHEMIE ÎN DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Victoria Grosu

*Catedra Pediatrie și Neonatologie al FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”*

### Introducere

Termenul de insuficiență cardiacă folosit prima oară de Vacquez (1913) încadrează pe parcursul aproape a unui secol multiple probleme de definire. În ultimul deceniu diferiți autori au adus anumite precizări, respectând definiția clasică, în favoarea posibilității menținerii unui debit corespunzător în condițiile unei alterări simptomatice ale umplerii ventriculare.

În acest fel definiția clasică a insuficienței cardiace (IC) după *E. Braunwald* (1992) - reprezintă sindromul clinic determinat de incapacitatea inimii de a asigura debitul circulator necesar acoperirii necesităților metabolice ale organismului sau „asigură acest debit cu prețul unor presiuni diastolice excesive”[31]. Insuficiența cardiacă congestivă include manifestările de congestie venoasă secundară creșterii presiunii venoase. Insuficiența cardiacă congestivă este de fapt insuficiența cardiacă cronică întâlnită de practicieni. Deși acest termen este încă larg folosit, el nu mai este recomandat deoarece la mulți pacienți cu IC severă, semnele de congestie pot lipsi datorită tratamentului diuretic. Rezultă că pentru practică terminologia recomandată este de insuficiență cardiacă cronică (ICC). Acest termen corespunde IC sistolice, care se definește prin IC produsă de disfuncția sistolică a VS. IC diastolică este condiția caracterizată prin simptome de IC, disfuncție diastolică documentată cu ajutorul ecocardiografiei Doppler sau prin ventriculografie izotopică și FEVS normală (peste 40%).

*Societatea Europeană de Cardiologie (2005)* propune o definiție simplă, ușor de aplicat în practică și care include de fapt criteriile de diagnostic. Astfel, insuficiența cardiacă este un sindrom clinic definit prin criterii obligatorii: 1- existența simptomelor de insuficiență cardiacă în repaus sau la efort; 2- prezența disfuncției VS în repaus care trebuie documentată prin metode obiective: ecocardiografie, cardiomegalie pe radiologia toracică, ventriculografie izotopică. Un al treilea criteriu neobligator și care poate fi utilizat doar când diagnosticul rămâne nesigur sau când criteriul este inaccesibil, este răspunsul favorabil al simptomelor la tratamentul insuficienței cardiace. În ultimii ani se accentuează faptul, că sindromul de insuficiență cardiacă reprezintă o tulburare complexă cu evoluție progresivă, în care, în afara deteriorării structurii și funcției cardiace joacă un rol semnificativ activarea neurohormonală endogenă.

Conceptul neurohormonal este unul din cele mai contemporane teorii, care explică apariția insuficienței cardiace cronice, care a fost inițiat în anii 80-90 ai sec XX și a permis depășirea carențelor observate de cercetători și clinicieni în primele două

modele. În realizarea mecanismelor compensatorii hemodinamice care se includ în insuficiența cardiacă, rolul principal este oferit hiperactivării neurohormonale, în special ale sistemului simpato-adrenergic cu efectorii de tip adrenalină și noradrenalină, ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron – angiotensin II și aldosteron, și ale sistemului factorului natriuretic. Efectele stimulării eliminării aldosteronei și vasopresinei sunt benefice la etapa inițială când se majorează presarcina în rezultatul măririi volumului circulator sangvin, iar efectele nedorite sunt legate de retenția Na și a apei în organism, hiponatriemie, vasoconstricție coronariană și periferică. În timp activarea compensatorie a neurohormonilor se transformă în hiperactivare cronică, susținută de dezvoltarea și progresarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng cu remodelarea lui, ce declanșează apariția simptomelor insuficienței cardiace cronice în unul sau în ambele circuite sangvine. În urma legăturii patogenice strânse ale sistemelor renină-angiotensină-aldosteron și a celui simpato-adrenergic se petrece potențarea reciprocă a activării lor. În așa fel, mărirea concentrației angiotensinei II favorizează eliberarea noradrenalinei și blochează captarea ei, dar și mărirea activității sistemului simpato-adrenergic potențează eliberarea reninei. Hiperactivarea de durată a sistemelor neurohormonale provoacă o ischemie a miocardului pe contul măririi necesităților în oxigen în rezultatul vasoconstricției periferice, măririi pre- și postsarcinii și spasmului arterelor coronariene.

Rezultatele primite în studiul multicentric *CONSENSUS* au demonstrat convingător, că indicii mortalității în insuficiența cardiacă cronică sunt strict dependenți de nivelul de angiotensină II ( $p < 0,05$ ), aldosteron ( $p = 0,003$ ), noradrenalină ( $p < 0,0001$ ) și adrenalină ( $p < 0,001$ ) [32].

Cercetările recente au demonstrat, că necroza și apoptoza induse de hiperactivarea noradrenalinei și angiotensinei II, compromit funcția globală a miocardului în urma pierderii suplimentare a cardiomiocitelor. Epuizarea elementelor contractile, precum și stimularea neurohormonală a proceselor de hipertrofie și fibroză ale miocardului, induc dezvoltarea remodelării inimii, ceea ce în final complică evoluția insuficienței cardiace [18,19].

Astfel, evoluția viziunilor contemporane asupra patogeniei insuficienței cardiace cronice a determinat, că modelul neurohormonal, acceptat actualmente, servește drept reper științific pentru elaborarea și aplicarea agenților terapeutici, capabili să influențeze activitatea sistemelor neurohormonale care au rolul principal în dezvoltarea patologiei [20,21]. Utilizarea în tratamentul patogenetic al insuficienței cardiace cronice a remediilor gen inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei [23,24,25] ale inhibitorilor de aldosteronă are o însemnătate clinică primordială în cardiologia pediatrică în vederea ameliorării evenimentelor clinice și a calității vieții pacienților, fapt care a fost confirmat în studiile de specialitate la copii [15, 16,17,18].

Diagnosticul precoce și prevenția maladiilor cardiovasculare de genезă aterosclerotică prezintă problemele cele mai actuale ale medicinei, deoarece insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială și afecțiunile ischemice a cordului ocupă întâietatea printre cauzele mortalității, morbidității și invalidizării populației.

Modularea factorilor cu risc înalt cardiovascular și aterogen ocupă întâietatea în rezolvarea problemelor mortalității prin ischemie acută și ateroscleroză și constă în depistarea lor precoce și identificarea celor mai importanți, chiar începând de la vârsta de

adolescent și adultul tânăr. Căutarea noilor metode de depistare precoce a modificărilor ce survin în homeostaza organismului uman constituie primordiul în rezolvarea acestor probleme [5]. Cercetările în domeniu includ și diagnosticul biochimic al tulburărilor metabolice ce survin în ICC. În acest context ne-am propus studierea metabolismului proteinelor specifice cordului în diagnosticul disfuncțiilor cronice ale miocardului.

*Albumina* serică reprezintă unul din indicii clasici de calitate clinică și de laborator, care pe larg se folosește în decursul deceniilor în diagnosticul diferitor maladii. Cu toate acestea importanța aprecierii nivelului albuminei în medicina practică nu regresează. În ultimii ani se multiplică domeniile de implementare și metodele de apreciere atât a albuminei, cât și a formelor ei. Cercetările din ultimii ani au demonstrat, că fragmentul N-terminal al albuminei umane serice este centrul de legare a multor ioni ale metalelor de valență variabilă, în special ale ionilor de cobalt, cupru și nichel [14]. Experimentele cu folosirea metodelor contemporane de o precizie și o specificitate înaltă (rezonanța magnetică nucleară, cromatografie lichidiană și cromatografie lichidiană în combinație cu mass-spectrometria) au constatat, că ionii metalelor se leagă prin intermediul porțiunii N-terminale aspartat-alanin-histidin-lisină.

Procesele de ischemie, care se însoțesc de o producere masivă a radicalilor liberi, de dezvoltare a acidozei, precum și de eliberare a ionilor de fier și cupru, provoacă modificarea porțiunii N-terminale ale albuminei serice pe cale de acetilare sau eliminare a unei sau a câteva particule de aminoacizi. Modificarea succesivității specifice aduce la micșorarea capacității albuminei serice de a lega ionii acestor metale. Albumina serică umană este unul din cele mai sensibile tipuri de albumină, care este supus acestor modificări. Albumina modificată a primit denumirea de *albumină modificată de ischemie* și reprezintă un biomarker ale multor stări de ischemie [8].

Albumina modificată de ischemie (AIM) reprezintă o proteină nouă a cărei concentrație este dozată pentru măsurarea ischemiei cardiace. Concentrația albuminei modificate de ischemie crește rapid, odata cu instalarea ischemiei și rămâne ridicată timp de câteva ore după regresia sindromului ischemic. Utilizată împreună cu troponina și electrocardiograma, AIM permite depistarea sindromului coronarian acut mai devreme decât orice altă metodă disponibilă.

Testul realizat pentru dozarea AIM (Albumin Cobalt Binding Test) este bazat pe capacitatea scăzută a regiunilor N-terminale ale albuminei umane de a lega cobaltul în condiții de ischemie miocardică, probabil din cauza unui mecanism care include producerea de radicali liberi. Atunci când este realizat împreună cu dozarea altor markeri cardiaci, cum ar fi troponina, acest test reprezintă un avantaj diagnostic important în detecția unui atac de cord timpuriu.

*Scopul* prezentului studiu este determinarea activității biomarkerului - albuminei modificate de ischemie (AIM) în ser sangvin la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cronică.

### **Materiale și metode**

În studiul dat a fost introdusă o metodă nouă de estimare a severității alterării miocardului prin aprecierea unei proteine specifice cordului – albuminei modificate de ischemie în serul sangvin. Metoda optimizată de apreciere a albuminei modificate de ischemie după capacitatea de legare cu cobaltul CO (II) a fost folosită în studiul

nostru la pacienți cu diferite patologii ale sistemului cardiovascular. A fost apreciată albumina modificată de ischemie în serul sangvin la 62 bolnavi (42 băieți și 20 fete) cu disfuncții cronice ale miocardului, cu limita de vârstă de 7-14 ani – grupul I de studiu și la 33 copii, care au format grupul II (de control) omogen după vârstă și masă corporală pentru acest indicator. Grupul de control a fost format din 33 copii condiționat sănătoși, care conform sumarului datelor anamnestice, clinice și de laborator nu au avut semne de maladii acute sau acutizări ale maladiilor cronice, nu au suportat infecții virale acute frecvente în antecedente, patologie cronică ale ductului gastrointestinal și ale sistemului urogenital în acutizare, patologie cardiovasculară, modificări în analizele paraclinice.

Lotul general de studiu a fost format din 62 bolnavi cu disfuncții cronice ale miocardului, care a fost divizat în două subgrupuri de studiu: subgrupul **IA** – 31 bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică secundară miocarditei acute nonreumatice, și subgrupul **IB** -31 bolnavi cu insuficiență cardiacă cronică secundară sindromului de hipertensiune arterială la care s-au apreciat biomarkerii PCR și AIM.

Pacienții incluși în studiul clinic aveau un istoric familial de afecțiuni cardiovasculare, hipertensiune arterială, afecțiuni coronariene la cel puțin unul din părinți sau buni. La subiecții cercetați au fost examinați indicii antropometrici (IMC –indicele masei corporale), indicii biochimici ai serului sangvin și parametrii hemodinamicii centrale prin investigații instrumentale.

Probele biologice au fost preluate preprandial dimineața după cel puțin 12 ore de foame din vena cubitală pe fon de menținere a unei diete normoglicemice timp de 72 ore cu limitarea conținutului de glucide. Diagnosticul a fost confirmat în baza unui protocol investigațional a bolnavilor care a inclus ECG în 12 derivații standard, EcoCG Doppler color, Rx toracelui pentru aprecierea indicelui cardiotoracic, retinoscopia, urografia intravenoasă, USG organelor sistemului urinar.

Analiza statistică a datelor s-a efectuat în baza programelor de statistică V5.11 Statsoft. Veridicitatea diferențelor indicilor matematici a fost analizată conform criteriului t-Student. Statistic semnificative s-au considerat diferențele  $p < 0,05$ .

### **Rezultate și discuții**

Analiza datelor antropometrice în subgrupele analizate (IA și IB) a inclus estimarea indicelui masei corporale (IMC), care a notat valori de normoponderalitate. Este de menționat, că IMC nu este o măsură exactă în cazul copiilor în perioadele de creștere și dezvoltare rapidă. Aprecierea în fiecare caz în categoria copiilor și adolescenților a IMC ne-a permis să evaluăm gradul individual de risc pentru obezitate, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Caracteristica clinico-statutară și instrumentală a bolnavilor incluși în studiu este prezentată în tabelul 1. De menționat, că din numărul subiecților cercetați, în grupul de studiu raportul băieți/ fete a fost 3:1. Subgrupele de cercetare s-au prezentat omogene după vârstă și masă corporală. Indicatorii clinici ai pacienților incluși în studiu au notat nivele majorate ale TAS și TAD, precum și ale frecvenței contracțiilor cardiace în subgrupul IB, care de fapt au confirmat sindromul de hipertensiune arterială în acest subgrup. Caracteristica indicilor de diagnostic hemodinamic și biochimic a pacienților incluși în studiu este prezentată în tabelul 2.

În studiul dat a fost cercetat indicele proteinei C reactive (PCR) drept marker de risc cardiovascular, care a notat valori sporite în subgrupul IA la bolnavii cu insuficiență

cardiacă cronică secundară miocarditelor nonreumatice ( $12,6 \pm 1,1$ ,  $p < 0,01$ ). Cercetările contemporane au demonstrat, că PCR este o proteină de fază acută, produsă în hepatocite, sinteza căreia este indusă de citokine (IL-6). Proteina C reactivă este un pentamer, constituită din 5 subunități identice legate noncovalent, având o greutate moleculară de aproximativ 110-140 kDa. La indivizii sănătoși creșterea riscului cardiovascular este corelată cu creșterea nivelului PCR [27]. Ridker P. a arătat că nivelul de bază al PCR, la bărbații aparent sănătoși predispuie riscul de a dezvolta boli arteriale simptomatice [26]. PCR induce fagocitoza, chemotaxie, activarea cascadei complementului și a trombocitelor circulante. PCR este considerat cel mai important marker al inflamației și cel mai major predictor al riscului cardiovascular, inclusiv al infarctului miocardic. Nivelele crescute de PCR la pacienții cu angină anunță un risc crescut de infarct miocardic acut și de moarte subită [29]. De asemenea, la pacienții asimptomatici, o valoare elevată a PCR este predictivă pentru un risc cardiovascular sporit. Studiile recente sugerează, că producerea proteinei C se realizează la nivelul plăcii de aterom atât de celulele musculare netede ale macrofagelor, cât și de celulele endoteliale ale aortei, neuronilor, rinichilor și de macrofagele alveolare.

**Tabelul 1. Caracteristica clinico-statutară și instrumentală a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică incluși în studiu**

Indicele	Miocardite (IA)	HTA (IB)
N pts	31	31
Raportul băieți /fete	3:1	3:1
Vârsta, ani	$15,6 \pm 0,2$	$16,2 \pm 0,3$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$24,6 \pm 0,4$	$24,9 \pm 0,2$
TAS, mmHg	$108 \pm 0,8$	$146 \pm 0,6^{**}$
TAD, mmHg	$75 \pm 0,3$	$92 \pm 0,4^{**}$
FCC b/ min	$74 \pm 0,4$	$98 \pm 0,6^{**}$
ICC NYHA II	10 (32, 2%)	23 (74, 1%)

**Notă:** IMC – indicele masei corporale, TAS- tensiune arterială sistolică, TAD - tensiune arterială diastolică, FCC- frecvența contracțiilor cardiace, ICT – indicele cardiotoracic, ICC- insuficiența cardiacă cronică, HVS- hipertrofie a ventriculului stâng; diferențele statistice semnificative în raport cu indicatorii inițiali - \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Cercetările de ultimă oră au arătat o relație invers proporțională între nivelul seric al PCR și funcția endotelială. Determinarea cantitativă a PCR se efectuează prin mai multe metode, dar una din cele mai utile se consideră aplicarea testelor de înaltă sensibilitate (*High sensitive CRP*) [28].

PCR determină activarea pe calea clasică a complementului, induce secreția IL-6 și endotelinei -1, micșorează sinteza și biodisponibilitatea NI- sintetazei la nivelul celulelor endoteliale, activează expresia citokinelor de către macrofage și amplifică efectele proinflamatorii ale unor mediatori [30]. La bolnavii cu miocardită și cu HTA indicii glicemiei bazale au fost notați în limite normale concentraționale.

Studiul efectuat a estimat legătura insuficienței cardiace cronice cu supravaloarea ale tensiunii arteriale în subgrupul IB, susținute de o reducere a fracției de ejeție ale miocardului ventriculului stâng în ambele loturi fără diferențe semnificative. Regimul

de evaluare EcoCG Doppler a estimat apariția rehurgitărilor prin valva mitrală și tricuspida de gradul I-II. Examenul electrocardiografic al bolnavilor incluși în studiu a notat prezența tulburărilor de ritm de tip extrasistolic, tulburări ale proceselor de repolarizare în miocard, precum și semne de hipertrofie ale miocardului VS.

**Tabelul 2. Indicii de diagnostic hemodinamic și biochimic a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică incluși în studiu**

Indicele	Miocardite (IA)	HTA (IB)
N pts	31	31
Raportul băieți /fete	3:1	3:1
Vârsta, ani	15,6±0,2	16,2±0,3
Indicii hemodinamicii centrale după datele ecocardiografice		
DTDVS, cm	4,6 ±0,2	5,3±0,4
DTSVS, cm	2,8±0,3	2,9±0,2
FEVS, % după Теїхольц	52,8±1,2	53,4±2,6
Rehurgitare mitrală gradul I, II	1,2±0,4	1,1±0,3
Rehurgitare tricuspida gradul I, II	1,3±0,2	1,2±0,2

DTDVS- diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTSVS – diametrul telesistolic al ventriculului stâng, FEVS – fracția de ejecție al ventriculului stâng; AIM - albumina modificată de ischemie; diferențele statistic semnificative în raport cu indicatorii inițiali - \*p < 0,05, \*\* p < 0,01.

Hipertensiunea arterială s-a determinat prin metoda percentilică (TA ≥ percentila 95) în dependență de vârstă, sex și talie [Diagnosis, evaluation and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, revised May, 2005].

Caracteristica indicilor examenului ECG a permis de a constata, că în ritm sinusal se aflau 100% bolnavi, extrasistolie s/ventriculară s-a determinat în subgrupul IA la 8 (25,8%) copii, iar în subgrupul IB – la 6 (19,3%) copii; extrasistolie ventriculară respectiv – în IA – la 2 (6,4%) copii, iar în IB această dereglare de ritm cardiac nu s-a înregistrat. Tulburări de repolarizare în miocardul ventriculului stâng la bolnavii cu miocardite pe traseele ECG au fost determinate în 100% cazuri, iar la cei cu HTA în 83,8% cazuri, semne de hipertrofie a miocardului ventriculului stâng s-au notat preponderent la 22 (70,9%) bolnavi cu HTA și doar la 2 (6,4%) bolnavi cu miocardite. Pacienții incluși în studiu au primit tratament patogenetic cu inhibitori ale enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril în doze de 1 mg/kg/24, Enalapril 0,03-0,05 mg/kg/24 ore per oral) și cu inhibitorul aldosteronei (Spironolacton 1 mg/kg/24 ore per oral) care a evoluat benefic prin ameliorarea indicilor clinici, reducerea semnelor de ICC.

**Determinarea albuminei modificate de ischemie.** Albumina modificată de ischemie posedă o capacitate de legare a cobaltului Co<sup>2+</sup> mai joasă decât a albuminei native. Pentru determinarea albuminei modificate de ischemie s-a operat după procedeul elaborat de Е.А.Литус, В.Г.Зайцев, О.В.Островский (2008) în modifiцаția propusă de V. Gudumac [14].

Metoda se bazează pe depistarea cobaltului Co<sup>2+</sup> care nu este legat de proteinele serice (preponderent albumina) și formează un complex colorat cu ditiotrietolul (DTT). Capacitatea serului de legare a Co<sup>2+</sup> se exprimă în mmol de Co<sup>2+</sup>/l.

**Principiul metodei:** materialul biologic – serul sangvin colectat din vena cubitală după 12-14 ore de foame, se prepară cu soluția de clorură de cobalt, se incubează în mediul reactiv care conține ditiotrietol, soluție tampon HEPES pH 7,4 și clorură de sodiu. Densitatea optică a complexului colorat se măsoară la lungimea de undă 485 nm, care corespunde captării maxime a complexului colorat  $\text{Co}^{2+}$ - ditiotrietol.

Nivelul mediu a capacității de legare cu cobaltul în subgrupul IA a constituit  $0,381 \pm 0,020$  mmol/l, dar în subgrupul I B  $0,357 \pm 0,020$  mmol/l, ceea ce este cu 18% și 10% mai înalt decât în grupul de control respectiv ( $p > 0,05$ ). Conținutul albuminei modificate de ischemie în serul sangvin în grupul de control a constituit  $0,324 \pm 0,04$  mmol/l.

Astfel, putem conchide, că sindromul de insuficiență cardiacă cronică este însoțit de o majorare a nivelului albuminei modificate de ischemie în ser sangvin, fapt ce confirmă un nivel relativ moderat exprimat de ischemie de geneză cardiacă.

Pentru evaluarea eficienței testului de legare a cobaltului de albumină s-au făcut mai multe studii. Astfel, în diferite cercetări mai mulți pacienți suspecți la sindromul coronarian acut au fost supuși testului. Inițial s-a constatat un fenomen de reducere a legării cobaltului exogen la regiunile N-terminale ale albuminei serice umane in vitro la pacienții cu dureri anginoase acute suspecți la un sindrom coronarian acut. Apoi s-a realizat un test colorimetric pentru a evidenția cantitatea de cobalt legată de albumină, a cărui rezultat se măsoară în unități de absorbție [14].

În cazurile de ischemie, albumina suferă o transformare a structurii și o pierdere a abilității de liant a metalelor intermediare (cupru sau cobalt). A fost constatat, că AIM este un test diagnostic diferențial între pacienții cardiologici cu ischemie cardiacă și fără ischemie. Modificări în concentrația albuminei modificate de ischemie au fost determinate în timpul angioplastiei coronariene, precum și în sindromul coronarian acut. Albumina modificată de ischemie este un predictor independent al evenimentelor clinice finale la bolnavii cu durere acută toracică [1,2]. În studiile de specialitate a fost anunțat, că albumina modificată de ischemie se majorează în câteva minute după debutul ischemiei miocardului și revine la valorile inițiale în decurs de 6 ore după restabilirea circulației, în acest context o serie de cercetări descriu AIM ca un instrument de stratificare a riscului infarctului miocardic acut [7]. O majorare esențială a AIM se apreciază și în patologii ce însoțesc tulburări ale stării fiziologice ale musculaturii scheletale. Lippi G. și coaut. (2009) au descris majorarea AIM în serul sangvin al bolnavilor cu ischemie tranzitorie musculară a extremităților care însoțește intervențiile chirurgicale pe arterii [4]. Ischemia cronică a musculaturii scheletale caracteristică pentru maladiile de sistem sau în efortul fizic exagerat la fel poate provoca majorarea AIM în ser sangvin [3,6]. Modificări semnificative ale AIM sunt descrise în afecțiunile cerebrovasculare, care sunt însoțite de ischemie, ceea ce permite în practică de a diferenția afecțiunile creierului provocate de ischemie (ictus ischemic) de cele provocate de alte cauze (hemoragie subarahnoidiană, ictus hemoragic și a.) [9]. Tulburări metabolice severe cum sunt hipercolesterolemia și hiperglicemia, care sunt elementele principale în diabetul zaharat, în ateroscleroză, sindromul X metabolic și a., la fel se însoțesc de majorarea nivelului AIM [10,11].

Actualmente pentru aprecierea AIM este oportună necesitatea de elaborare a unei metode sensibile și de o înaltă specificitate. Sunt propuse o serie de variante ale unei

și aceiași metode, ce se bazează pe capacitatea de legare a albuminei serice a ionilor de cobalt, potrivit cărei AIM leagă o cantitate mai mică a ionilor de cobalt decât albumina nativă și, în cele din urmă, nivelul de cobalt liber Co(II) în mediul reactiv crește. Ioni liberi de cobalt Co(II) interacționează cu ditiotrietolul cu formarea unui complex colorat, absorbția cărui se apreciază la lungimea de undă 470-500 nm. Calculul rezultatelor se efectuează după curba de calibrare care se construiește după diluția soluției standard a clorurii de cobalt în limitele 6.0-60.0 mg/l și se exprimă în unități convenționale, care se apreciază ca „1 g de cobalt liber Co(II) în mediul de reacție pe 1 ml de ser sangvin” [12,13].

Metodele descrise în literatură posedă o serie de neajunsuri, printre care se numără o sensibilitate, precizitate și specificitate incompletă. Ele sunt legate de instabilitatea reactivelor folosite, măsurarea densității optice a soluției nu în lungimea optimă de undă, formarea de spumă la pipetarea reactivelor.

O problemă esențială a acestor metode este și folosirea unui volum relativ mare de ser sangvin, ceea ce este dificil de realizat în practica pediatrică pentru aprecierea AIM la nou-născuți sau la copiii de vârstă mică. Un alt neajuns al metodelor de apreciere a capacității de legare a albuminei este folosirea de către diferiți autori a soluțiilor ionilor de Co (II) cu o concentrație diferită, ceea ce nu permite o analiză corectă, comparativă a rezultatelor primite în laboratoare diferite.

Metoda propusă de noi pentru aprecierea AIM după testul de capacitate de legare a cobaltului Co(II) se deosebește printr-o precizitate înaltă pe contul majorării specificității și sensibilității. Acest nivel a fost atins în rezultatul creării unui mediu optim reactiv cu folosirea unor reactivi stabili, măsurării densității optice în condiții optime și independenței rezultatelor de concentrația soluției de Co care se folosește pentru identificarea AIM.

Noi am încercat să valorificăm conținutul AIM în ser sangvin la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică pentru a estima reactivitatea fiziopatologică ale acestor proteine la copii și adolescenți. Cercetările noastre coincid cu opiniile savanților din domeniu [1,4] și confirmă o reactivitate sporită a AIM în ser sangvin la bolnavii cu disfuncții cronice ale miocardului.

### Concluzii

1. Insuficiența cardiacă cronică la pacienții cu miocardite s-a manifestat predominant prin dovezi distinctive în simptomatologia clinică, încadrate în clasa funcțională II, III NYHA, cardiomegalie radiologică, semne specifice ECG, reactivitate sporită a proteinei C reactive calificată drept marker inflamator, predictor al evoluției și pronosticului insuficienței cardiace.

2. Printre conotațiile speciale ale progresării insuficienței cardiace la copiii cu hipertensiune arterială se remarcă hipertrofia miocardului ventriculului stâng și a disfuncției sistolice cardiace precoce cu o fracție de ejeecție a ventriculului stâng alterată nesemnificativ.

3. Studiul a estimat valoarea diagnostică și reactivitatea fiziopatologică la copii și adolescenți a unui nou biomarker de ischemie miocardică - albumina modificată de ischemie care este foarte util în evaluarea insuficienței cardiace cronice și a proceselor de ischemie ale miocardului. Identificarea AIM împreună cu efectuarea unor teste



complementare printre care se numără troponinele cardiace, mioglobina, CK-MB, poate îmbunătăți în mod evident strategiile multimarker de diagnostic în disfuncțiile cronice ale miocardului.

### Bibliografie

1. Gaze D.C. Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* //2009; 24: 4: 333-341.
2. Apple F.S., Wu A.H., Mair J. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. //*Clin Chem.*, 2005; 51: 5: 810-24.
3. Montagnana M., Lippi G., Volpe A. et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. //*Clin Biochem*, 2006; 39: 913-917.
4. Lippi G., Montagnana M. Ischemia-modified albumin in ischemic disorders. //*Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 15: 2: 137.
5. Valle G.M.G., da Cruz I.B., Duarte M.M. et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2010; 95:2: 586-91.
6. Lee D.H., Jeon H.K., Park H.J. et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing. //*Circ J.*, 2010; 74: 3: 484-489.
7. Peakok F., Morris D.L., Anwaruddin S. et al. Meta-analysis of ischemia modified albumin to rule out acute coronary syndrome in the emergency department. // *Am Heart J*, 2006; 152: 253-262.
8. Collinson P.O., Gaze D.C. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. // *J Clin Pathol*, 2008; 61: 1025-1028.
9. Gunduz A., Turedi S., Mentese A. et al. Ischemia modified albumin levels in cerebrovascular accidents. // *Am J Emerg Med*, 2008; 26: 8: 874-878.
10. Kaefer M., Piva S.J., de Carvalho J.A., et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes melitus. // *Clin Biochem*, 2010; 43; 4-5: 450-454.
11. Duarte M.M., Rocha J.B., Moresco R.N., et al. Association between ischemia modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. //*Clin Biochem*, 2009; 42;7-8: 666-671.
12. Bhagavan N.V., Lai E.M., Rios P.A., et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assesment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. // *Clin.Chemistry*, 2003; 49;4: 581-585.
13. Christenson R.H., Hong Duh Sh., Sanhal W.R., et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assesment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study. // *Clin.Chemistry*, 2001; 47;3: 464-470.
14. Кобальт-связывающая способность альбумина – чувствительный маркер коронарной ишемии. //<http://www.drmed.ru/s.php/13623.htm>.
15. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattingney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. //*The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med.*, 1998; 338:1650-1656.
16. Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardionascular Disease in the Young. //*American Heart Association. Circulation*, 2002; 106;143-60; 155:294-5.
17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). //*Eur Heart J*, 2003; 24: 1601-10.

18. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atlins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. // *Circulation*, 2003; 107:1562-6.
19. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. // *Prev Med*, 1998; 27:1-9.
20. Lehr HA, Sagban TA, Ihling C, Zahringer U.,Hungerer KD, Blumrich M., Reifenberg K.,Bhakdi S. Immunopathogenesis of atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet.// *Circulation*, 2001;104: 914-920.
21. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Качество жизни. // *М. Медицина*, 2003; 210-24.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // *Circulation*, 2005;112:1825-1852.
23. Ross RD. Medical management of chronic heart failure in children. // *American Journal Cardiovascular Drugs*, 2001; 1(1):37-44.
24. Rosenthal D , Chrisant MR , Edens E. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. // *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23:1313-33.
25. Shaddy RE. In: Pediatric Heart failure: Medical management of chronic systolic left ventricular dysfunction in children. //2005;Taylor & Francis Group: 589-619.
26. Ridker P.M., Cushman M, et al. Plasma concentration of CRP and risk of developing peripheral vascular disease.// *Circulation*, 1998; 97: 425-8.
27. Ridker P.M., Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // *N Engl J Med*, 2000; 342: 836-43.
28. Pauriah M, Struthers A D, Lang C C. Biomarkers and surrogate endpoints in cardiovascular therapeutics research: under scrutiny following results of the ENHANCE study.// *Cardiovasc Ther*, 2008; 26: 85-8.
29. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. // *Atheroscler Tromb Vasc Biol*, 2007; 27:15-26.
30. Muviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. // *J.Cell Biochem*, 1993; 53: 288-95.
31. BRAUNWALD, E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine/5<sup>th</sup> edition. 1997; 853 p.
32. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).// *N Engl J Med.*, 1987; 316:s1429-1435.