

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Facultatea de Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

**Funcția cordului drept și interacțiunea ventriculo-arterială
la pacienți cu hipertensiune pulmonară**

Conducător științific

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Doctorand

Elena Popa

București

2016

I.1. Introducere

Teza de doctorat "Funcția cordului drept și interacțiunea ventriculo-arterială la pacienți cu hipertensiune pulmonară" cuprinde date din două studii desfășurate predominant în cadrul Clinicii de Cardiologie din Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu" din București.

Examinările ecocardiografice au fost efectuate în cea mai mare parte în laboratorul de ecocardiografie Euroecolab, laborator afiliat Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" și situat în cadrul Clinicii de Cardiologie din Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu" din București.

Programul de doctorat a fost susținut în parte de finanțarea în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/132395.

Activitatea de cercetare desfășurată a fost publicată în două articole in extenso, având ca prim-autor titulara tezei de doctorat, unul într-o revistă indexată ISI, cu factor de impact peste 1, al doilea într-o revistă indexată BDI, astfel :

1. Giusca S*, Popa E*, Amzulescu MS, Ghiorghiu I, Coman IM, Popescu BA, Delcroix M, Voigt JU, Ginghina C, Jurcut R. Is Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Dependent on Etiology? An Echocardiographic Study. Echocardiography. 2016 Apr;33(4):546-54. doi: 10.1111/echo.13112. Epub 2015 Nov 6. PubMed PMID: 26542101.

*joined first authors

2. Popa E, Daraban AM, Enache R, Giusca S, Ginghina C, Jurcut R. Right ventricular pulsatile afterload and right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension. Romanian Journal of Cardiology. 2015;25(3):153-163.

PARTEA SPECIALĂ
- Rezumat -

II.1. Premize. Ipoteze de lucru

II.1.1. Analiza remodelării ventriculare drepte în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este un sindrom ce cuprinde mai multe tipuri distincte, clasificate în funcție de anumite caracteristici morfo- și fiziopatologice, precum și terapeutice, în 5 grupuri distincte. Dintre acestea, grupul 1 este reprezentat de HTPA, care cuprinde mai multe subtipuri, de la forma idiopatică până la HTPA asociată unor toxine sau altor boli, cum ar fi bolile cardiace congenitale, incluzând sindromul Eisenmenger (SE). Marca morfopatologică este reprezentată de o arteriopatie distală, cu proliferarea și fibrozarea intimei, hipertrofia mediei, tromboza in situ și leziunile plexiforme, aspect care poate fi regăsit și în cadrul grupului 4 de HTP, HTP tromboembolică, în zonele neafectate de tromboză.

Dintre factorii care influențează prognosticul pacienților cu HTP, aspectul fiziopatologic central - gradul de suprasarcină de presiune - pare a nu fi elementul cel mai relevant (220). În schimb, un rol important în evoluția pacienților cu HTP îl joacă funcția VD, după cum s-a dovedit în mai multe studii. Fiind în mod fiziologic conectat la o circulație cu impedanță scăzută, VD are resurse limitate în a se acomoda la o suprasarcină semnificativă de presiune. Hipertrofia și dilatarea de VD sunt mecanisme adaptative ce sunt depășite în evoluția HTP, apărând disfuncția de VD cu deteriorare clinică și în final deces.

Un alt factor cu impact prognostic este reprezentat de etiologia HTP. Există dovezi că unele tipuri de HTPA au o evoluție mai nefavorabilă, cum ar fi HTPA ereditară, HTPA asociată cu hipertensiune porto-pulmonară și HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv (83, 87). Pe de altă parte, HTPA din bolile cardiace congenitale, în mod special din SE, au o supraviețuire crescută față de alte tipuri de HTPA. Mecanismele prin care etiologia influențează prognosticul nu sunt înțelese în întregime la ora actuală. Cu toate acestea, grupul nostru a arătat că, în cazul unei suprasarcini congenitale de presiune VD, în stenoza pulmonară, funcția VD este semnificativ mai bună decât în HTPA la același nivel al postsarcinii, ceea ce poate reprezenta o explicație a prognosticului mai bun al acestor pacienți, în ciuda evoluției mult mai îndelungate a bolii.

Având în vedere aceste date, am emis ipoteza unei funcții VD superioare în HTPA din SE față de alte tipuri de HTP la același nivel al postsarcinii, ca posibilă explicație a prognosticului superior al acestor pacienți.

Evaluarea funcției VD este dificilă din cauza formei sale complexe, care cuprinde mai multe zone ce nu pot fi vizualizate într-o singură imagine de ecocardiografie bidimensională. Cu toate acestea, această tehnică rămâne cea mai utilizată la ora actuală, fiind descriși mai mulți parametri de

funcție VD ce oferă informații complementare. În plus, tehnicile ecocardiografice moderne, în special parametrul de deformare miocardică aduc un plus în evaluarea și înțelegerea fiziopatologică a modificărilor de funcție VD, având în vedere că astfel de parametri sunt mai puțin dependenți de sarcina ventriculară și de mișcarea de translație a cordului.

II.1.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (HTP), atât în forma idiopatică, cât și cea secundară unor boli primare diverse, se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Totuși, pacienții cu HTP sunt frecvent diagnosticați tardiv, iar tratamentul se inițiază numai după dezvoltarea unor simptome moderat-severe însoțite de modificări hemodinamice semnificative. Astfel, este foarte probabil ca diagnosticul și tratamentul într-un stadiu precoce al bolii, înainte de etapa de compromitere hemodinamică, să poată modifica istoria naturală a bolii, conducând la ameliorarea prognosticului.

Există date preliminare ce sugerează că dezvoltarea rigidității pulmonare arteriale ar putea fi una dintre primele manifestări fiziopatologice ale HTP, înainte ca presiunile și rezistențele pulmonare să crească. Pe de altă parte, în cursul evoluției HTP, impedanța pulmonară crește cu o rată care nu poate fi eficient egalată de mecanismele adaptative ale VD, iar menținerea volumului bătaie și a debitului VD depinde de adaptarea funcției sistolice la creșterea postsarcinii. Astfel, una din ipotezele studiului de față este reprezentată de legătura dintre alterarea proprietăților elastice ale peretelui arterial pulmonar și disfuncția VD la pacienții cu HTP.

Deoarece tratamentul actual specific al HTP se adresează doar postsarcinii fixe a VD, reprezentată de creșterea presiunilor și rezistențelor pulmonare, ignorarea rigidității pulmonare și a cuplării ventriculo-arteriale (CVA) drepte ar putea fi o parte a motivului pentru care tratamentul specific al HTP are o eficiență parțială și variabilă la pacienții cu HTP. De aceea, emitem ipoteza că CVA are un impact asupra statusului funcțional la pacienții cu HTP tratați cu vasodilatatoare specifice și, mai mult decât atât, că rigiditatea pulmonară are un rol predictor al decesului de cauză cardiacă la acești pacienți.

În afară de modificările arborelui arterial pulmonar în HTP, s-a demonstrat recent o alterare a funcției endoteliale sistemice la acești pacienți, corelată cu severitatea bolii (247). Cu toate acestea, parametrul de rigiditate sistemică nu au fost suficient studiați la pacienții cu HTP. Având în vedere aceste date, emitem ipoteza unei rigidități arteriale sistemice crescute la pacienții cu HTP, corelate cu severitatea bolii.

Un alt mecanism fiziopatologic în HTP este reprezentat de disfuncția VS, consecință a

afectării VD prin fenomenul de interdependență ventriculară. Având în vedere impactul clinic al disfuncției VD și VS și rolul prognostic dovedit al disfuncției VD, emitem ipoteza unui rol adițional predictor al decesului de cauză cardiacă al disfuncției VS.

II.2. Obiective

II.2.1. Analiza remodelării ventriculare drepte în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

- Analiza comparativă a parametrilor de structură și funcție VD prin ecocardiografie bidimensională convențională și modernă la pacienți din trei subtipuri de HTP comparativ cu subiecți normali
- Corelarea datelor de structură și funcție VD cu parametri de cateterism cardiac drept la pacienți cu HTP

II.2.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

- Analiza parametrilor de rigiditate AP la pacienți cu HTP comparativ cu subiecți normali
- Corelarea parametrilor de rigiditate AP cu statusul hemodinamic, datele clinice și de funcție VD la pacienți cu HTP
- Analiza datelor de rigiditate aortică la pacienți cu HTP comparativ cu subiecți normali
- Corelarea datelor de rigiditate aortică cu parametrii de rigiditate pulmonară și cu statusul hemodinamic la pacienți cu HTP
- Analiza parametrilor de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială dreaptă obținuți prin ecocardiografie tridimensională la pacienți cu HTP comparativ cu subiecți normali
- Corelarea datelor de cuplare ventriculo-arterială dreaptă cu parametrii clinici, statusul hemodinamic și parametrii de rigiditate pulmonară la pacienți cu HTP
- Analiza evoluției parametrilor clinici, hemodinamici, de funcție VD și de rigiditate pulmonară pe parcursul urmăririi pacienților cu HTP
- Analiza factorilor prognostici pentru obiectivul prespecificat de deces de cauză cardiacă la pacienți cu HTP

II.3. Metode

II.3.1. Lotul de studiu

II.3.1.1. Analiza remodelării ventriculare drepte în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

Acest substudiu de tip transversal a inclus 34 de pacienți cu hipertensiune pulmonară de grup 1 și grup 4 și 13 subiecți sănătoși în lotul control, cu distribuție similară de vârstă și sex cu pacienții.

Criterii de includere:

- Pacienți cu HTP din grupul 1 cu HTPA idiopatică și HTPA asociată sindromului Eisenmenger și pacienți cu HTP din grupul 4 cu HTP tromboembolică

Diagnosticul de HTP s-a stabilit conform cu recomandările Ghidului european de diagnostic și tratament al HTP (16), cel de HTPA idiopatică fiind un diagnostic de excludere.

Cele 3 loturi de pacienți au fost împărțite astfel:

- 12 pacienți cu HTPA idiopatică
- 11 pacienți cu HTPA asociată sindromului Eisenmenger, dintre care:
 - 7 pacienți cu defect septal interventricular
 - 4 pacienți cu defect septal interatrial
- 11 pacienți cu HTP tromboembolică
- subiecți normali cu distribuție similară a vârstei și a sexului cu loturile de pacienți

Criterii de excludere a pacienților cu hipertensiune pulmonară:

1. Criterii clinice de excludere:

- Pacienți cu alte tipuri de HTP decât cele menționate la criteriile de includere
- Antecedente de intervenție chirurgicală cardiacă pentru revascularizare miocardică sau pentru plastie sau protezare valvulară

2. Criterii ecocardiografice de excludere:

- Fereastră ecocardiografică nesatisfăcătoare pentru achiziția secțiunilor ecocardiografice sau pentru analiza offline prin speckle tracking a deformării miocardice VD
- Asocierea stenozei sau regurgitării aortice moderate sau severe
- Asocierea stenozei sau regurgitării mitrale moderate sau severe
- Asocierea stenozei pulmonare moderate sau severe
- Aspect ecocardiografic sugestiv pentru cardiomiopatie
- Pacienți ce nu au dorit să participe în acest studiu și nu au semnat formularul de consimțământ informat

Pacienții cu HTP din grupul 1 și trei din pacienții din grupul 4 au fost incluși în Clinica de Cardiologie a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare ”Prof. Dr. C. C. Iliescu” din București, iar opt pacienți din grupul 4 au fost incluși în Spitalul Gasthuisberg din Leuven, Belgia.

II.3.1.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

În acest substudiu, care a inclus o analiză transversală și o urmărire longitudinală au fost incluși pacienți din Programul Național de Tratament al Hipertensiunii Pulmonare din Clinica de Cardiologie 3 a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare ”Prof. Dr. C. C. Iliescu” din perioada 1 ianuarie 2012 – 31 martie 2016, tratați cu bosentan, sildenafil sau ambele, precum și subiecți sănătoși în grupul control cu distribuție similară de vârstă și sex cu pacienții.

Criteriile clinice de excludere au fost reprezentate de cardiopatii congenitale complexe. Din cei 52 de pacienți înrolați în program în perioada menționată au fost excluși 5 pacienți cu boală congenitală cardiacă complexă (trei pacienți cu ventricul unic, un pacient cu tetralogie Fallot extremă și cu artere colaterale aortopulmonare majore și o pacientă cu transpoziție corectată de mari vase). Niciun pacient nu a prezentat elemente din criteriile ecocardiografice de excludere, identice cu cele menționate la substudiul anterior, rămânând 47 de pacienți incluși în lotul final. Astfel, acest substudiu a inclus:

- 47 pacienți împărțiți în 6 loturi după cum urmează:
 - 11 pacienți cu HTPA idiopatică
 - 17 pacienți cu HTPA asociată sindromului Eisenmenger
 - 7 pacienți cu HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv
 - o pacientă cu boală veno-ocluzivă
 - 6 pacienți cu HTP tromboembolică
 - 5 pacienți cu alte forme de HTP
- 33 subiecți normali cu distribuție similară a vârstei și a sexului cu loturile de pacienți

Protocoalele ambelor substudii au fost aprobate de Comisia de Etică locală și toți pacienții incluși au semnat un consimțământ informat, având de asemenea acordul medicului curant pentru includerea în studiu. Ambele substudii au fost fără intervenție în deciziile terapeutice.

Lotul control

Lotul control a fost constituit pentru ambele substudii din subiecți evaluați ecocardiografic în

cadrul Laboratorului de Ecocardiografie Euroecolab, afiliat Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila și situat în Clinica de Cardiologie a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare ”Prof. Dr. C. C. Iliescu”, selectându-se subiecți la care s-a exclus o patologie cardiacă prin:

- anamneză: absența antecedentelor și simptomelor cardiovasculare
- examen clinic: absența semnelor obiective de patologie cardiacă
- electrocardiogramă de repaus: absența modificărilor sugestive pentru ischemie miocardică, absența tulburărilor de ritm supraventriculare (fibrilație atrială sau alt ritm supraventricular decât cel sinusal) sau ventriculare (aritmie extrasistolică ventriculară sistematizată), absența tulburărilor de conducere, absența semnelor de suprasolicitare ventriculară
- ecocardiografie de screening: funcție sistolică ventriculară stângă și dreaptă normale, cavități cardiace de dimensiuni normale, absența regurgitărilor sau stenozei valvulare semnificative (mai mult decât ușoare), absența protezelor valvulare, absența tulburărilor segmentare de cinetică ventriculară stângă sau dreaptă, absența aspectului ecocardiografic sugestiv de cardiomiopatie, absența bolilor cardiace congenitale sau a maselor intracardiace

Dintre aceștia au fost selectați subiecți cu distribuție similară ca vârstă și sex cu pacienții din ambele substudii și care aveau o fereastră ecocardiografică satisfăcătoare pentru achiziționarea imaginilor din protocolul studiului și analiza acestora offline prin speckle tracking.

II.3.2. Parametrii analizați

Anamneza, evaluarea clinică, electrocardiografică și ecocardiografică a fost efectuată la fel atât pentru pacienți, cât și pentru loturile control din cadrul ambelor substudii. Evaluarea pacienților cu HTP a cuprins în plus analize de laborator, incluzând dozarea BNP, testul de mers de 6 minute și pentru o parte dintre aceștia, evaluarea prin cateterism cardiac drept.

II.3.2.1. Datele demografice și clinice

II.3.2.1.1. Date demografice

La includerea în studiu, s-a alcătuit o fișă a pacientului, respectiv a subiectului din lotul control, în care s-au notat: **vârsta**, **sexul**, **înălțimea** și **greutatea**, pe baza acestora din urmă calculându-se suprafața corporală conform formulei: $\sqrt{(\text{greutate} \times \text{înălțime})/6}$.

II.3.2.1.2. Date clinice

Înainte de efectuarea ecocardiografiei cardiace de studiu au fost măsurate și notate în fișă **tensiunea arterială** și **frecvența cardiacă**. Înainte și după testul de mers de 6 minute a fost măsurată și notată **saturația capilară în O₂** și **frecvența cardiacă**.

Pe baza anamnezei pacienților cu HTP au fost încadrați într-una din **clasele funcționale OMS** (43).

II.3.2.1.2.1. Test de mers de 6 minute

Testul de mers de 6 minute a fost efectuat conform recomandărilor din literatură (249) pentru a obiectiva capacitatea funcțională a pacienților.

II.3.2.2. Analizele de laborator

Pe lângă analizele de rutină prelevate tuturor pacienților cu HTP, în cadrul celui de-al doilea substudiu a fost dozat și peptidul natriuretic cerebral (BNP) din sângele venos prelevat din vena antecubitală în aceeași zi cu evaluarea clinică și ecocardiografică. Dozarea s-a făcut utilizând teste imunochimice (AxSYM SYSTEM; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

II.3.2.3. Evaluarea ecocardiografică

II.3.2.3.1. Protocolul de achiziție

Examinările ecocardiografice transtoracice au fost realizate atât la pacienți, cât și la subiecții normali folosind sisteme GE Vingmed Ultrasound (Vivid 7 Dimension, Vivid E9 și Vivid E95, Horten, Norvegia) din cadrul Laboratorului de Ecocardiografie Euroecolab, afiliat Universității de Medicină și Farmacia "Carol Davila" și din cadrul Laboratorului de Ecocardiografie al Spitalului Gasthuisberg, Leuven, Belgia. Imaginile ecocardiografice au fost stocate pentru analiza *offline* cu ajutorul unui program dedicat (EchoPac version BT 08 pentru primul substudiu și EchoPac version Aurora pentru cel de-al doilea, GE Vingmed Ultrasound AS).

Protocolul de achiziție a fost realizat în aceeași manieră atât pentru subiecții sănătoși, cât și pentru pacienții înrolați în cele două substudii. Achiziția imaginilor s-a făcut în decubit lateral stâng și a cuprins toate secțiunile standard recomandate de Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (34).

În plus, pentru al doilea substudiu s-a efectuat o achiziție a unei secțiuni parasternale ax scurt la baza marilor vase modificate pentru focalizarea asupra arterei pulmonare, în scopul evaluării parametrilor de rigiditate a acesteia.

Pentru analiza ecocardiografică modernă, ce a cuprins parametri de speckle tracking pentru VD în ambele substudii, s-a efectuat o achiziție dedicată, centrată pe VD, a trei cicluri cardiace succesive, în apnee postexpiratorie. Într-un mod similar, pentru al doilea substudiu s-au efectuat în plus achiziții dedicate pentru VS, utilizând secțiunile apicale de 4, 2 și 3 camere, urmărind aceleași principii ca pentru VD.

De asemenea, pentru al doilea substudiu s-a realizat la o parte din pacienți o achiziție de ecografie tridimensională centrată pe VD, din secțiune apicală 4 camere modificată, astfel încât întregul volum VD să intre în câmpul achiziției. S-a urmărit achiziționarea volumului de date prin lipirea a 4 cicluri cardiace în apnee, fără artefacte, rezultând un număr de volume pe secundă de peste 30.

II.3.2.3.2. Evaluarea ecocardiografică a ventriculului drept

II.3.2.3.2.1. Evaluarea morfologică a ventriculului drept

Cele trei compartimente ale VD au fost interogate succesiv în secțiunile parasternală ax lung și scurt și apicală 4 camere în varianta centrată pe VD. Dimensiunea VD măsurată la toți pacienții din ambele substudii și la subiecții normali a fost diametrul telediastolic bazal al VD (DTDVD) din secțiunea apicală 4 camere centrată pe VD, imediat deasupra inelului tricuspidian.

Din aceeași secțiune au fost măsurate ariile telediastolică și telesistolice a VD, iar grosimea peretelui liber VD (GPLVD) a fost evaluată din secțiune subcostală.

Parametri ai interdependenței ventriculare, indicii de excentricitate sistolic și diastolic ai VS, au fost evaluați din secțiunea parasternală ax scurt la nivelul mușchilor pilieri drept raportul dintre diametrul antero-posterior și cel septo-lateral al VS.

II.3.2.3.2.2. Evaluarea funcțională a ventriculului drept

Pentru evaluarea funcției VD au fost măsurați mai mulți parametri, descriși din punct de vedere teoretic la *Capitolul I.3.3.2*.

Ca parametri de funcție longitudinală VD au fost măsurați TAPSE și viteza tisulară sistolică maximă S'-VD, ambii parametri evaluați la nivelul inelului tricuspidian lateral din secțiune apicală 4 camere, primul în mod M, al doilea cu ajutorul examinării Doppler tisular pulsant. În plus, a fost măsurată viteza tisulară protodiastolică e'-VD, ca marker de funcție diastolică VD.

Ca parametri de funcție globală VD au fost măsurați rata de modificare a ariei VD (RMAVD) și indicii Tei și I/H. RMAVD a fost calculată utilizând ariile telesistolică și telediastolică VD în formula menționată în *Capitolul I.3.3.2*, iar indicii Tei și I/H au fost calculați folosind timpi măsurați pe anvelopa Doppler tisular pulsant de la nivelul inelului tricuspidian lateral cu ajutorul formulelor menționate în același capitol.

Tot pe anvelopa de Doppler tisular pulsant de la nivelul inelului tricuspidian lateral s-a calculat accelerația izovolumică (AIV), măsurând viteza maximă a contracției izovolumice (CIV) și timpul de la debutul contracției izovolumice până la atingerea vitezei maxime și calculând raportul dintre acestea.

Cu ajutorul imagisticii deformării miocardice a fost determinată deformarea longitudinală globală a VD ("strain VD 6 segm.") și deformarea peretelui liber VD ("strain VD 3 segm."). A fost trasat atât peretele liber VD separat, cât și întregul VD, incluzând septul interventricular. Peretele liber VD a fost împărțit automat de către program în 3 segmente, bazal, mediu și apical, iar septul interventricular la fel, astfel încât deformarea peretelui liber VD a cuprins 3 segmente, iar a întregului VD 6 segmente. Deformarea globală VD a fost apoi calculată de către programul dedicat ca medie a celor 6 segmente ("strain VD 6 segm."), procesul fiind similar pentru deformarea peretelui liber VD ("strain VD 3 segm.").

II.3.2.3.2.3. Evaluarea ventriculului drept prin ecocardiografie tridimensională

Cu ajutorul programului dedicat s-a efectuat o detectare semiautomată a endocardului VD, cu trasare manuală a conturului telediastolic și telesistolic. Astfel au fost evaluate volumele telediastolic și telesistolic VD (VTDVD și VTSVD), cu calcularea debitului bătăie (DB) și a fracției de ejeție VD (FEVD), conform formulelor:

$$DB = VTDVD - VTSVD$$

$$FEVD = (VTDVD - VTSVD)/VTDVD \cdot 100$$

În plus, s-a calculat cuplarea ventriculo-arterială dreaptă (CVAD), utilizând o formulă validată cu ajutorul rezonanței magnetice cardiace:

$$CVAD = VTSVD/DB.$$

II.3.2.3.3. Evaluarea ecocardiografică a statusului hemodinamic

Presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs) a fost considerată egală cu presiunea sistolică din VD atât pentru pacienți, cât și pentru lotul control, având în vedere că nu exista în niciunul din aceste cazuri baraj în calea de ejeecție a VD. Astfel, PAPs a fost calculată drept suma dintre gradientul VD-AD, evaluat cu ajutorul formulei simplificate a lui Bernoulli pornind de la viteza maximă a regurgitării tricuspidiene (VRTmax), la care s-a adăugat presiunea estimată din atriul drept, așa cum am arătat mai pe larg în *Capitolul I.2.2.3.4*. De asemenea, au fost evaluate **presiunea medie în artera pulmonară (PAPm)** și **presiunea diastolică în artera pulmonară (PAPd)** cu ajutorul vitezelor proto- și telediastolice ale fluxului de regurgitare pulmonară, acolo unde a fost posibil, așa cum s-a detaliat în *Capitolul I.3.3.2.3*, adăugând presiunea estimată în atriul drept la gradientul proto- respectiv telediastolic AP-VD. Când anvelopa Doppler a regurgitării pulmonare nu a permis aceste măsurători, am utilizat 2 formule descrise anterior pentru calculul PAPm și ulterior a PAPd, pornind de la PAPs, după cum urmează:

$$PAPm = 0,61 * PAPs + 2 \text{ mmHg}$$

Din formula: $PAPm = (PAPs + 2 * PAPd) / 3$ am extras PAPd, rezultând:

$$PAPd = (3 * PAPm - PAPs) / 2$$

De asemenea, utilizând o formulă ce cuprinde VRTmax și integrala viteză-timp (IVT_{TEVD}) în tractul de ejeecție VD, am calculat rezistența vasculară pulmonară (RVP):

$$RVP = (VRTmax / IVT_{TEVD}) * 10 + 0,16$$

II.3.2.3.4. Evaluarea ecocardiografică a parametrilor de rigiditate a arterei pulmonare

Pentru cel de-al doilea substudiu, care a cuprins evaluarea ecocardiografică a parametrilor de rigiditate a AP, s-a efectuat o achiziție specială în mișcare, timp de un ciclu cardiac, a unei secțiuni modificate de parasternal ax scurt la baza marilor vase, centrate pe AP. Din această secțiune a fost măsurat diametrul longitudinal al AP în telediastolă, de la inelul AP până la bifurcația acesteia.

De asemenea, a fost măsurată AP la inel și la trunchi, diametrul de la nivelul trunchiului fiind măsurat atât în telediastolă (APd), cât și în telesistolă (APs), pentru a putea calcula ulterior parametrii de rigiditate pe baza acestor dimensiuni.

După efectuarea acestor măsurători au fost introduse datele necesare în formulele parametrilor de rigiditate menționate în *Tabelul II.1*.

Tabelul II.1. Parametri de rigiditate arterială (adaptat după Popa et al. (8))

Parametru	Unitate de măsură	Formulă	Definiție
Pulsatilitate	%	$\Delta A / A_{\min} \times 100$	Variația relativă a ariei
Distensibilitate	mmHg^{-1}	Pulsatilitate/PP	Variația relativă a ariei per increment de presiune
Complianță	mm^2/mmHg	$\Delta A / \text{PP}$	Variația absolută a ariei per increment de presiune
Capacitanță	mm^3/mmHg	DB/PP	Variația absolută a volumului per increment de presiune
Modul elastic	mmHg	$\text{PP} \times A_{\min} / \Delta A$	Variația de presiune ce determină o variație relativă a ariei
Indice de rigiditate β	adimensional	$\ln(\text{PA sist.} / \text{PA diast.}) / [\Delta A / A_{\min}]$	Panta relației dintre presiunea de destindere arterială și variația relativă a ariei
Impedanță caracteristică	mm Hg/cm/s	PP / v	Relația dintre variația de presiune și viteza fluxului sangvin (în absența reflecțiilor undelor)

ΔA = aria maximă a lumenului arterial – aria minimă a lumenului arterial; $A_{\min}$ = aria minimă a lumenului arterial; DB = debit bătăie; PA diast. = presiune arterială diast.; PA sist. = presiune arterială sistolică; PP = presiunea pulsului; v = viteza fluxului sangvin

La acești parametri au mai fost adăugați:

Capacitanța pulmonară indexată, reprezentând raportarea capacității pulmonare la SC, exprimată în $\text{mL}/(\text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$

Complianța dinamică AP = $(\text{APs} - \text{APd}) \cdot 10000 / (\text{APd} \cdot \text{PAPs})$, exprimată în mmHg^{-1}

Strainul AP = $(\text{APs} - \text{APd}) / \text{APd} \cdot 100$, exprimat în procente

II.3.2.3.5. Evaluarea ecocardiografică a parametrilor de rigiditate aortică

În cadrul celui de-al doilea substudiu, care a inclus evaluarea ecocardiografică a parametrilor de rigiditate aortică, s-a efectuat o achiziție în mișcare, timp de un ciclu cardiac, a aortei ascendente proximale. Cu ajutorul acestei înregistrări a fost măsurată aorta ascendentă la 1 cm de joncțiunea sino-tubulară, atât în telediastolă (Aod), cât și în telesistolă (Aos).

Aceste dimensiuni au fost apoi introduse, împreună cu valorile tensiunii arteriale sistemice

sistolice (TAs) și diastolice (TAd) în formulele de mai jos:

Strain aortic = $(Aos - Aod)/Aod \cdot 100$, exprimat în procente

Presiunea pulsului = TAs – TAd, exprimată în mmHg

Distensibilitate aortică = $2 \cdot ((Ao \text{ sist} - Ao \text{ diast})/Ao \text{ diast})/Presiunea \text{ pulsului} \cdot 100$,
exprimată în mmHg⁻¹

Modul elastic aortic = Presiunea pulsului/strain aortic, exprimat în mmHg

Index β aortic = $\ln(TA \text{ sist}/TA \text{ diast})/((Ao \text{ sist} - Ao \text{ diast})/Ao \text{ diast.})$, adimensional

II.3.2.4. Cateterismul cardiac drept

Majorității pacienților din fiecare subgrup din ambele substudii li s-a efectuat CCD, măsurându-se presiunea sistolică în artera pulmonară (PAPs-c), presiunea medie în artera pulmonară (PAPm-c), presiunea diastolică în artera pulmonară (PAPd-c), presiunea arterială pulmonară blocată (PAPB), presiunea în atrul drept (PAD) și debitul cardiac (DC) și calculându-se rezistența vasculară pulmonară (RVP), RVP totală, rezistența vasculară sistemică (RVS) și RVS totală. De asemenea a fost măsurată saturația în oxigen la diferite niveluri pentru a determina prezența unui șunt între cele două circulații.

II.3.3. Variabilitatea inter- și intraobservator

Pentru a evalua variabilitatea inter- și intraobservator a analizei datelor de deformare miocardică VD și de ecografie tridimensională VD au fost alese în mod aleator zece achiziții. Acestea au fost analizate de același operator la interval de 4 săptămâni de la prima evaluare pentru a estima variabilitatea intraobservator și de un al doilea operator pentru a estima variabilitatea interobservator. Variabilitatea a fost calculată drept raportul dintre valoarea diferenței absolute dintre măsurători și valoarea medie a celor două măsurători.

II.3.4. Protocolul de urmărire a pacienților cu HTP

În cadrul celui de-al doilea substudiu pacienții cu HTP au fost urmăriți clinic, biologic și ecocardiografic. La o lună după înrolarea în studiu și ulterior la fiecare 3 luni s-a realizat o evaluare clinică și biologică, iar ecocardiografia a fost repetată la fiecare 6 luni sau în cazul unui eveniment clinic semnificativ – agravarea clasei funcționale, necesitatea schimbării dozei medicației vasodilatatoare specifice sau adăugarea unui nou medicament. Pentru acest substudiu s-a stabilit obiectivul de deces de cauză cardiacă, care a fost investigat telefonic la sfârșitul perioadei de urmărire.

II.4. Rezultate

II.4.1. Analiza remodelării ventriculare drepte în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

II.4.1.1. Date demografice, clinice și ecografice de ventricul stâng

Datele demografice, clinice și ecografice de VS ale pacienților și subiecților normali incluși în primul substudiu sunt prezentate în *Tabelul II.2*. Vârsta, repartitia pe sexe, tensiunea arterială sistolică și diastolică și alura ventriculară au fost similare, comparând toate grupurile de pacienți și subiecții normali. Clasa funcțională OMS a fost similar distribuită pentru cele trei grupuri de pacienți, la fel ca și distanța parcursă la testul de mers de 6 minute. Volumele ventriculare stângi au fost normale la pacienții cu SE, însă scăzute la pacienții cu HTPTE comparativ cu cei cu SE și cu subiecții normali, iar VTSVS a fost scăzut la pacienții cu HTPAi comparativ cu cei cu SE. Valoarea medie a fracției de ejeție a ventriculului stâng a fost în limite normale pentru toate grupurile, însă puțin scăzută la pacienții cu SE față de subiecții normali.

Tabelul II.2. Parametri clinici, demografici și de funcție ventriculară stângă la pacienții cu HTPAi, HTPTE, SE și la subiecții control (adaptat după Giușcă S., Popa E. et al. (142))

	HTPAi (n=12)	HTPTE (n=11)	SE (n=11)	Control (n=13)	Valoarea p^*
Vârstă (ani)	42,2 ± 13	50,8 ± 12	41,2 ± 15	38,1 ± 15	0,16
Sex feminin (n, %)	8 (67%)	6 (54%)	9 (82%)	12 (92%)	0,27
TA sistolică (mmHg)	116 ± 13	114 ± 23	107 ± 13	111 ± 7	0,46
TA diastolică (mmHg)	71 ± 9	74 ± 18	66 ± 8	64 ± 5	0,14
FC (bpm)	77 ± 10	82 ± 15	78 ± 7	73 ± 9	0,27
Clasa OMS (n, %) -	I 1 (10)	0	0		
	II 2 (20)	3 (33)	3 (27)		
	III 6 (60)	6 (67)	8 (73)	-	0,62
	IV 1 (10)	0	0		
TM6M (m)	342 ± 177	363 ± 106	339 ± 163	-	0,93
VDVS (mL)	65.4±23	55.5±17^{§.&}	89.1±27	88.3±21	0,007
VTSVS (mL)	25.3 ±10⁺	18 ±3^{§.&}	40 ±12	31 ±8	0,001
FEVS (%)	61,1 ± 6	61,7 ± 10	54,9 ± 6[‡]	64,8 ± 5	0,02

bpm = bătăi pe minut; FC = frecvență cardiacă; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; n = număr; SE = sindrom Eisenmenger; TM6M = test de mers de 6 minute; VTDVS = volum telediastolic ventricular stâng; VTSVS = volum telesistolic ventricular stâng

*ANOVA sau χ^2 în funcție de distribuția datelor

§ $p < 0,05$ HTPTE versus control, & $p < 0,05$ HTPTE versus SE, + $p < 0,05$ HTPAi versus SE, analiză post-hoc

II.4.1.2. Date hemodinamice

Parametrii hemodinamici evaluați ecografic și prin CCD sunt prezentați comparativ în *Tabelul II.3*. Presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată prin ecocardiografie a fost similară între grupurile de pacienți și semnificativ mai scăzută la normali, aceste valori fiind obținute la toți pacienții și subiecții normali. Valorile presiunilor și rezistențelor din artera pulmonară evaluate invaziv au fost similare între grupuri, însă debitul cardiac indexat a fost crescut la pacienții cu SE comparativ cu cei cu HTPAi și cu HTPTE.

Tabelul II.3. Parametri hemodinamici ai pacienților și subiecților normali (adaptat după Giuscă S., Popa E. et al. (142))

Parametru	HTPAi	HTPTE	SE	Control	p ANOVA
PAPs (mmHg)	90,2 ± 29[#]	94,9 ± 7[#]	96,4 ± 14[#]	22.2 ± 4	<0,001
PAPs-c (mmHg)	106 ± 22	87 ± 15	106 ± 25	-	0,08
PAPm-c (mmHg)	64 ± 20	51 ± 7	69 ± 19	-	0,054
RVP (dyn*s/cm ⁵)	1252 ± 634	998 ± 380	666 ± 219	-	0,15
DCi (L/min/m ²)	2,28 ± 0.69⁺	1,74 ± 0.46^{&}	2,94 ± 0.79	-	0,004

DCi = debit cardiac indexat; HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; PAPm-c = presiunea medie în artera pulmonară evaluată invaziv; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată ecografic; PAPs-c = presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată invaziv; RVP = rezistență vasculară pulmonară; SE = sindrom Eisenmenger;

$p < 0,05$ versus control, + $p < 0,05$ HTPAi vs SE, & $p < 0,05$ HTPTE vs SE, analiză post-hoc

II.4.1.3. Date morfologice ale cordului drept

Datele de evaluare morfologică a cordului drept prin ecocardiografie sunt prezentate sintetic în *Tabelul II.4*. Dimensiunile ventriculare drepte au fost net mai mari la toate grupurile de pacienți comparativ cu normalii, dimensiuni incluzând DTDVD, ATDVD și ATSVD, cu o tendință spre ATSVD mai mică la SE decât la celelalte grupuri de pacienți, nesemnificativă statistic. Gradul de hipertrofie VD a fost însă diferit între grupurile de pacienți; deși toți pacienții au avut o grosime a peretelui liber VD mai mare decât a normalilor, pacienții cu SE au avut un grad de hipertrofie VD mai pronunțat decât al celorlalte două grupuri de pacienți (*Figura II.1*). În schimb, gradul de dilatare AD a fost similar pentru toate grupurile de pacienți, cu VAD net mai mare pentru pacienți comparativ cu normalii.

Tabelul II.4. Parametri de morfologie a cordului drept (adaptat după Giușcă S., Popa E. et al.

(142))

Parametru	HTPAi	HTPTE	SE	Control	<i>p</i> ANOVA
DTDVD (mm)	44,6 ± 9.3 [#]	45,8 ± 3.3 [#]	43 ± 10.9 [#]	28,1 ± 5.5	<0,001
ATDVD (cm ²)	27,8 ± 8.9 [#]	27,6 ± 4.9 [#]	26,1 ± 9.3 [#]	15,6 ± 4.8	<0,001
ATSVD (cm ²)	19,7 ± 8.3 [#]	21,4 ± 5.2 [#]	15,9 ± 7.1 [#]	7,7 ± 2.5	<0,001
GPLVD (mm)	7,2 ± 1 ^{#,+}	7,2 ± 1,6 ^{#,&}	9,2 ± 1,5 [#]	3,9 ± 0,9	<0,001
VAD (mL)	97,8 ± 44,3 [#]	118,5 ± 37,7 [#]	86,7 ± 59,7 [#]	29,0 ± 10,2	<0,001

ATDVD = arie telediastolică a ventriculului drept; ATSVD = arie telesistolică a ventriculului drept; DTDVD = diametru telediastolic al ventriculului drept; GPLVD = grosime perete liber al ventriculului drept; HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; SE = sindrom Eisenmenger; VAD = volumul atriului drept

p <0,05 versus control, + *p* <0,05 HTPAi versus SE, & *p* <0,05 HTPTE versus SE, analiză post-hoc

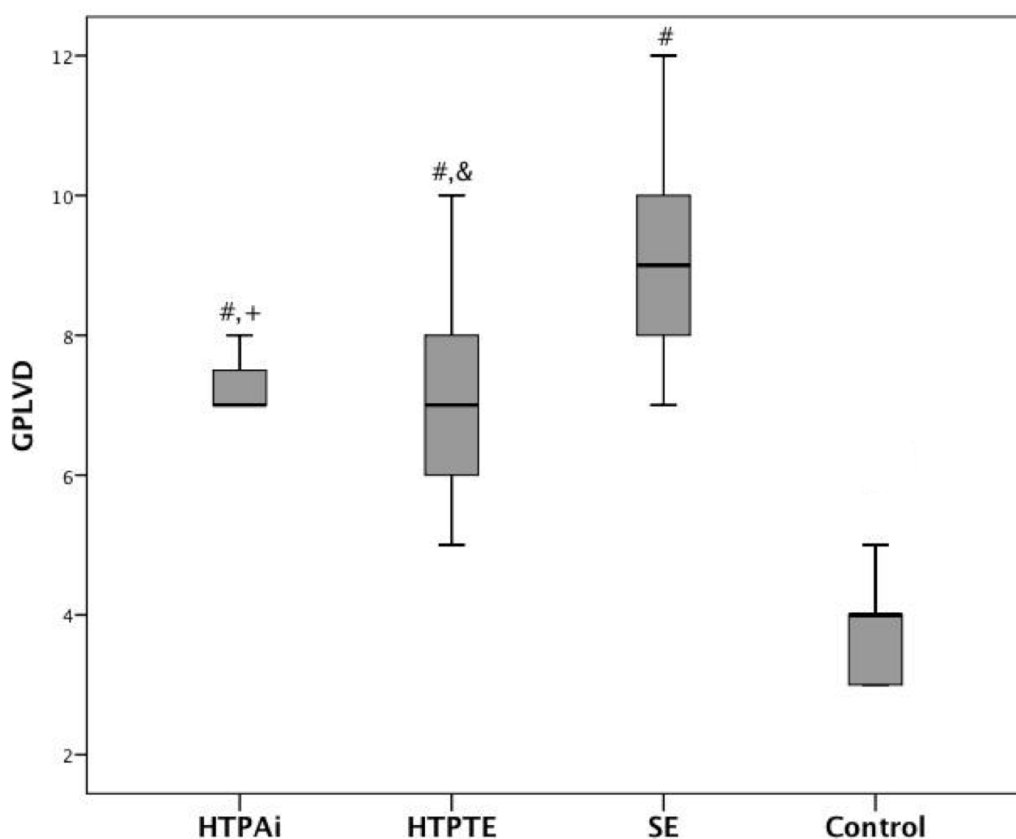


Figura II.1. Reprezentare grafică a gradului de hipertrofie VD pentru cele trei grupuri de pacienți comparativ cu grupul control, *p*ANOVA<0,001.

GPLVD = grosime perete liber al ventriculului drept; HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; SE = sindrom Eisenmenger

p <0,05 versus control, + *p* <0,05 HTPAi versus SE, & *p* <0,05 HTPTE versus SE, analiză post-hoc

II.4.1.4. Date funcționale ale ventriculului drept

Toți parametrii de funcție VD studiați: TAPSE, S'-VD, indicele Tei, RMAVD și strainul de

perete liber VD (strainul VD 3 segm.) au fost scăzuți comparativ cu normalul pentru toate grupurile de pacienți, $pANOVA < 0,001$ (*Tabelul II.5*). În ceea ce privește comparația dintre grupurile de pacienți, TAPSE, S'-VD și indicele Tei nu au avut valori semnificativ diferite între grupuri, cu p post-hoc nesemnificativ între grupurile de pacienți. În schimb, RMAVD și strainul de perete liber VD au fost semnificativ diferiți între grupurile de pacienți, cu valori mai bune pentru SE decât pentru celelalte două grupuri de pacienți. Astfel, RMAVD a avut valori de $41,1 \pm 9\%$ în grupul SE, în comparație cu $30,5 \pm 10,8\%$ pentru grupul HTPAi și de $23,2 \pm 9,8\%$ pentru grupul HTPTE, mai scăzute însă decât normalii ($50,7 \pm 7,5\%$), $pANOVA < 0,001$, p post-hoc $< 0,05$ la comparația dintre SE și celelalte grupuri (*Figura II.2*). În mod similar, strainul VD 3 segm. a avut valori mai bune în modul pentru SE ($-20,6 \pm 3,5\%$) față de pacienții cu HTPAi ($-16,3 \pm 7,5\%$) și față de pacienții cu HTPTE ($-10,8 \pm 5\%$), valori însă mai scăzute decât subiecții control ($-29,2 \pm 4,5\%$), $pANOVA < 0,001$, p post-hoc $< 0,05$ la comparația dintre SE și celelalte grupuri (*Figura II.3*).

În ceea ce privește pacienții cu HTPTE, aceștia au avut o tendință spre parametri de funcție VD mai alterați, reflectată de valori mai scăzute ale TAPSE, RMAVD și strain VD 3 segm. în modul, precum și o valoare mai crescută a indicelui Tei, comparativ cu pacienții cu HTPAi, fără ca aceste diferențe să atingă pragul de semnificație statistic.

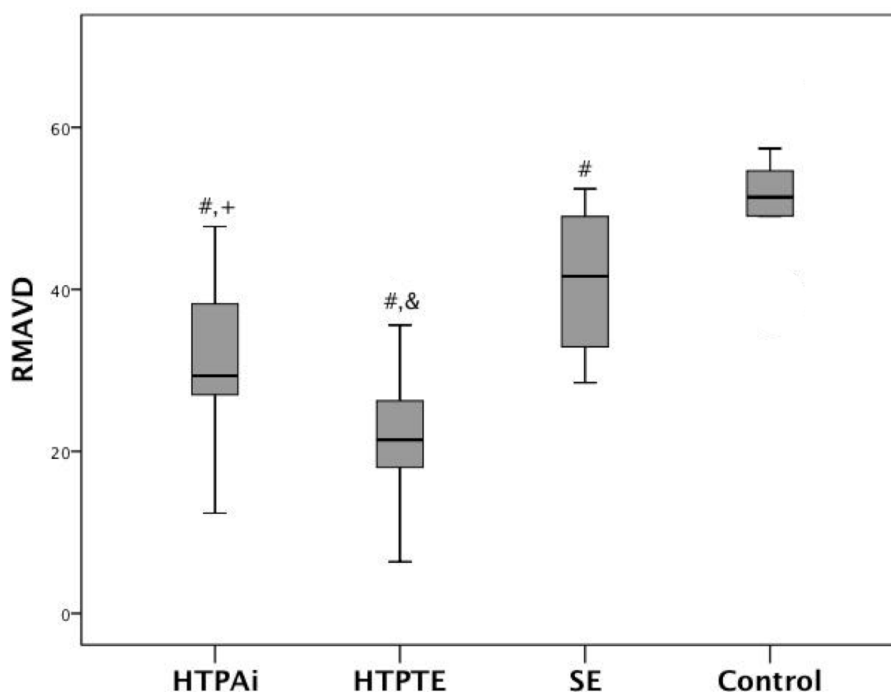


Figura II.2. Reprezentare grafică a RMAVD pentru cele trei grupuri de pacienți comparativ cu grupul control, $pANOVA < 0,001$.

RMAVD = rata de modificare a ariei ventriculului drept; HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; SE = sindrom Eisenmenger

$p < 0,05$ versus control, + $p < 0,05$ HTPAi versus SE, & $p < 0,05$ HTPTE versus SE, analiză post-hoc

Tabelul II.5. Parametri de funcție ventriculară dreaptă (adaptat după Giușcă S., Popa E. et al. (142))

Parametru	HTPAi	HTPTE	SE	Control	<i>p</i> ANOVA
TAPSE (mm)	18,1 ± 6,8 [#]	14,6 ± 3,9 [#]	17,4 ± 3,7 [#]	23,8 ± 2,1	<0,001
S'-VD (cm/s)	8,7 ± 2,5 [#]	8,9 ± 2,2 [#]	9,7 ± 2,5 [#]	12,8 ± 1,6	<0,001
Indicele Tei	0,56 ± 0,13 [#]	0,63 ± 0,15 [#]	0,53 ± 0,15 [#]	0,33 ± 0,06	<0,001
RMAVD (%)	30,5 ± 10,8 ^{#,+}	23,2 ± 9,8 ^{#,&}	41,1 ± 9 [#]	50,7 ± 7,5	<0,001
Strain VD 3 s. (%)	-16,3 ± 7,5 ^{#,+}	-10,8 ± 5 ^{#,&}	-20,6 ± 3,5 [#]	-29,2 ± 4,5	<0,001

HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; RMAVD = rata de modificare a ariei ventriculului drept; s. = segmente; SE = sindrom Eisenmenger

p <0,05 versus control, + *p* <0,05 HTPAi versus SE, & *p* <0,05 HTPTE versus SE, analiză post-hoc

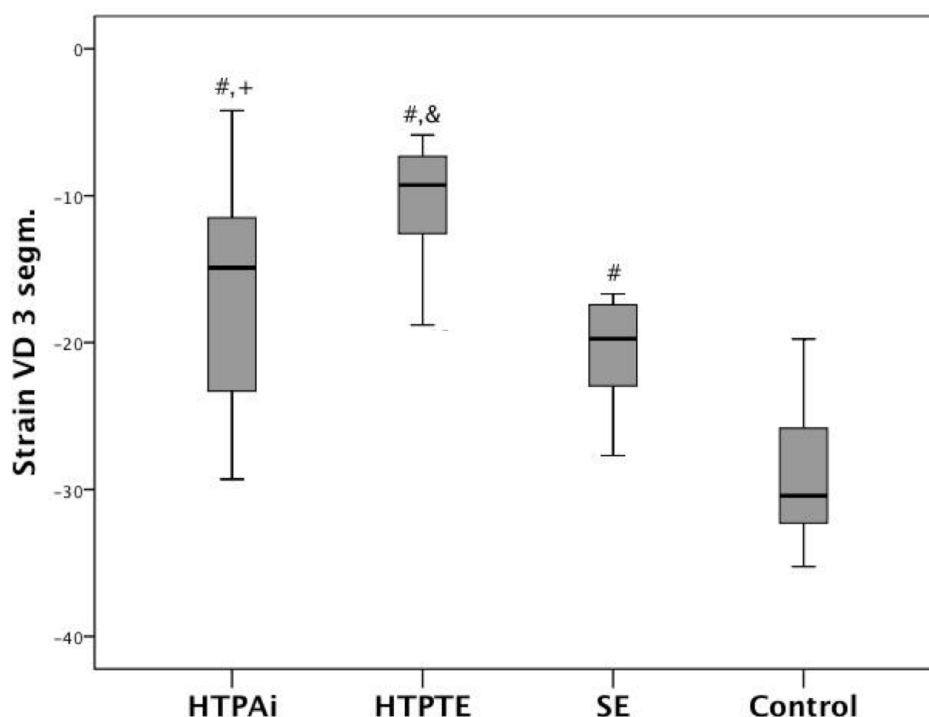


Figura II.3. Reprezentare grafică a strainului VD 3 segm. pentru cele trei grupuri de pacienți comparativ cu grupul control, *p*ANOVA<0,001.

HTPAi = hipertensiune pulmonară arterială idiopatică; HTPTE = hipertensiune pulmonară tromboembolică; SE = sindrom Eisenmenger

p <0,05 versus control, + *p* <0,05 HTPAi versus SE, & *p* <0,05 HTPTE versus SE, analiză post-hoc

II.4.1.5. Corelații cu parametrii hemodinamici

Tabelele II.6 și II.7 prezintă corelațiile dintre vârstă, parametrii ecografici de funcție VS și a

cordului drept pe de o parte și parametrii hemodinamici de cealaltă parte, efectuate global, pe toate grupurile de pacienți. Dintre parametrii clinici, vârsta a demonstrat o corelație inversă cu PAPm-c ($r = -0,46$, $p = 0,015$), exprimând faptul că pacienții cu HTPAi și cu SE, care au tins să aibă o vârstă mai mică, au tins și să aibă presiuni pulmonare mai mari decât pacienții cu HTPTE. Funcția VS exprimată prin FEVS nu a arătat nicio corelație semnificativă cu parametrii hemodinamici.

Tabelul II.6. Corelații clinice și ecografice ale presiunilor pulmonare măsurate invaziv în analiză univariată și multivariabilă – analiză globală pe toate grupurile de pacienți (adaptat după Giușcă S., Popa E. et al. (142))

	PAPm-c			PAPs-c		
	Analiză univariată		Multivar.	Analiză univariată		Multivar.
	<i>r</i>	<i>p^a</i>	<i>p^b</i>	<i>r</i>	<i>p^a</i>	<i>p^b</i>
Vârstă (ani)	-0,46	.015	0,08	-0,37	0,06	0,16
FEVS (%)	-0,35	0,11	0,95	-0,30	0,18	
PAPs (mmHg)	0,35	0,08	0,71	0,42	0,031	0,6
DTDVD (mm)	-0,31	0,12	0,99	-0,29	0,153	
GPLVD (mm)	0,06	0,78		0,06	0,78	
VAD (mL)	-0,28	0,149	0,36	-0,16	0,41	
TAPSE (mm)	-0,10	0,59		-0,03	0,86	
S'-VD (cm/s)	-0,24	0,23		-0,19	0,34	
TRIV (ms)	-0,42	0,039	0,99	-0,36	0,08	0,86
Indice Tei	-0,01	0,98		-0,20	0,35	
RMAVD (%)	0,35	0,07	0,3	0,36	0,06	0,28
Strain VD 3 segm. (%)	-0,14	0,47		-0,08	0,67	

DTDVD = diametru telediastolic ventricular drept; FEVS = fracție de ejeția a ventriculului stâng; GPLVD = grosime perete liber al ventriculului drept; Multivar. = analiză multivariabilă; PAPm-c = presiunea medie în artera pulmonară evaluată invaziv; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată ecografic; PAPs-c = presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată invaziv; RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; TRIV = timp de relaxare izovolumică; VAD = volumul atriului drept

^a = *p* pentru corelație Pearson (bidirecțional)

^b = *p* pentru regresie lineară multivariabilă

Parametrii de morfologie VD și AD studiați nu au arătat nicio corelație cu datele hemodinamice. În ceea ce privește presiunea de umplere a VD, corelația inversă dintre TRIV și PAPm-c ($r = -0,42$, $p = 0,039$) sugerează o presiune atrială dreaptă crescută la populația de studiu. Dintre parametrii de funcție VD, TAPSE și S'-VD s-au corelat atât cu RVP, cât și cu DCi, arătând dependența acestor parametri de rezistențele pulmonare și influența lor asupra statusului funcțional al pacienților. Corelația dintre TAPSE și DCi a fost moderată și înalt semnificativă statistic, cu $r = 0,67$ și $p < 0,001$, în timp ce pentru S'-VD, corelația mai puternică și mai semnificativă a fost cu

RVP ($r = -0,65$, $p = 0,001$). În analiza multivariată, doar S'-VD a rămas semnificativ corelat cu RVP ($p = 0,017$). De asemenea, RMAVD și strainul VD 3 segm. au demonstrat corelații semnificative cu DCi (Figurile II.4 și II.5). RMAVD a demonstrat o corelație medie cu DCi ($r = 0,53$, $p = 0,006$), iar strainul VD 3 segm. a prezentat cea mai puternică corelație cu DCi dintre parametrii de funcție VD, cu $r = -0,77$, $p < 0,001$ în analiza univariată, rămânând singurul parametru semnificativ corelat cu DCi în analiză multivariată, cu $p = 0,043$. Niciun parametru de funcție VD nu s-a corelat cu presiunile pulmonare. Aceste date sugerează că parametrii de funcție VD menționați au o legătură mai directă cu statusul funcțional al pacienților decât cu presiunile pulmonare.

Tabelul II.7. Corelații clinice și ecografice ale rezistenței pulmonare și debitului cardiac măsurate invaziv în analiză univariată și multivariabilă – analiză globală pe toate grupurile de pacienți (adaptat după Giușcă S., Popa E. et al. (142))

	Rezistență vasculară pulmonară			Debit cardiac indexat		
	Analiză univariată		Multivar.	Analiză univariată		Multivar.
	<i>r</i>	<i>p^a</i>	<i>p^b</i>	<i>r</i>	<i>p^a</i>	<i>p^b</i>
Vârstă (ani)	-0,18	0,41		-0,27	0,19	
FEVS (%)	-0,31	0,19		-0,01	0,96	
PAPs (mmHg)	0,38	0,07		-0,17	0,41	
DTDVD (mm)	0,17	0,44		-0,27	0,19	
GPLVD (mm)	-0,16	0,49		0,17	0,43	
VAD (mL)	0,03	0,89		-0,36	0,07	0,79
TAPSE (mm)	-0,43	0,039	0,24	0,67	<0,001	0,08
S'-VD(cm/s)	-0,65	0,001	0,017	0,49	0,013	0,64
TRIV (ms)	-0,12	0,59		-0,23	0,30	
Indice Tei	0,22	0,33		0,14	0,51	
RMAVD (%)	-0,22	0,31		0,53	0,006	0,44
Strain VD 3 segm. (%)	0,30	0,16		-0,77	<0,001	0,043

DTDVD = diametru telediastolic ventricular drept; FEVS = fracție de ejeția a ventriculului stâng; GPLVD = grosime perete liber al ventriculului drept; Multivar. = analiză multivariabilă; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară evaluată ecografic; RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; TRIV = timp de relaxare izovolumică; VAD = volumul atriului drept; VD = ventricul drept

^a = p pentru corelație Pearson (bidirecțională)

^b = p pentru regresie lineară multivariabilă

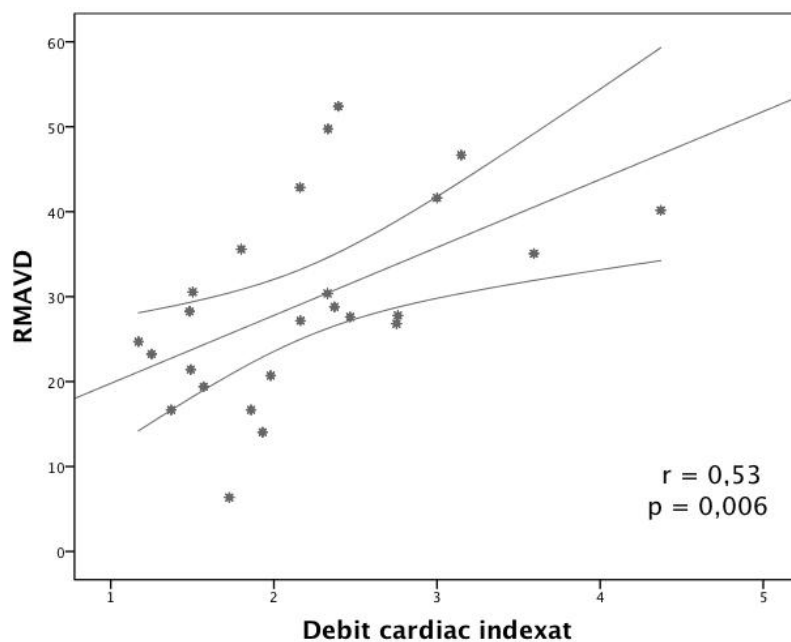


Figura II.4. Reprezentare grafică a corelației dintre rata de modificare a ariei ventriculului drept (RMAVD) și debitul cardiac indexat.

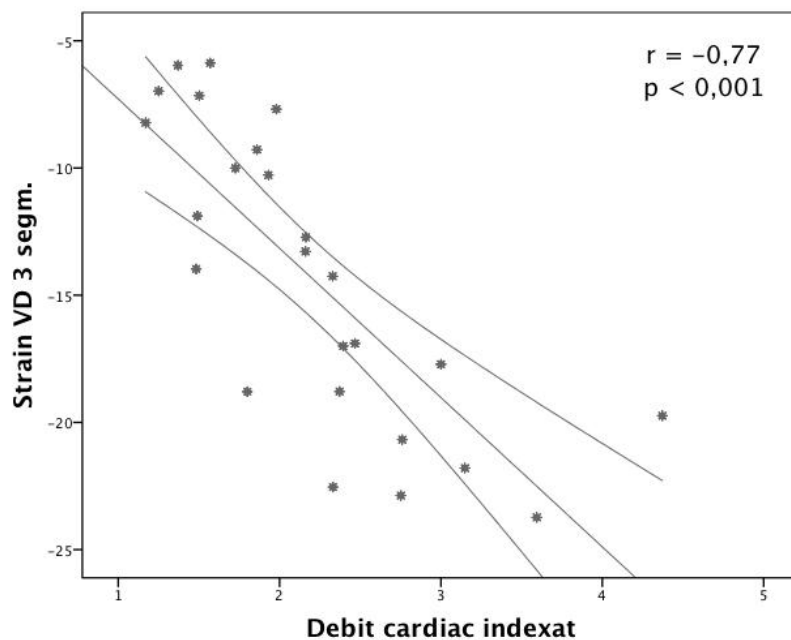


Figura II.5. Reprezentare grafică a corelației dintre strainul de VD 3 segmente și debitul cardiac indexat.

VD = ventricul drept

În concluzie, pacienții cu SE au o hipertrofie VD mai importantă, o funcție VD mai bună și un debit cardiac crescut în comparație cu pacienții cu HTPAi și cei cu HTPTE la același grad al suprasarcinii de presiune.

Aceste diferențe de adaptare VD ar putea explica supraviețuirea crescută a acestui grup de pacienți.

II.4.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

II.4.2.1. Date transversale la momentul includerii în studiu

II.4.2.1.1. Date demografice și clinice

Tabelul II.8 cuprinde datele demografice și clinice ale pacienților și subiecților normali incluși în cel de-al doilea substudiu.

Tabelul II.8. Date demografice și clinice

	HTP	Control	Valoarea
	(n = 47)	(n = 33)	<i>p</i>*
Vârstă (ani)	40 ± 15	40 ± 11	0,93
Femei (n, %)	36 (77)	21 (64)	0,21
Suprafață corporală (m²)	1,69 ± 0,20	1,80 ± 0,19	0,02
Indice de masă corporală (kg/m²)	23,4 ± 5,1	24,2 ± 3,4	0,44
Frecvență cardiacă (bpm)	80 ± 15	70 ± 12	0,003
TA sistolică (mmHg)	108 ± 19	119 ± 15	0,02
TA diastolică (mmHg)	65 ± 11	72 ± 10	0,008
Clasă OMS (n, %)	I	0	
	II	11 (23)	
	III	32 (68)	-
	IV	4 (9)	-
Sincopă (n, %)	6 (13)	-	-
Angină (n, %)	2 (4)	-	-
Hemoptizii (n, %)	4 (9)	-	-
Aritmii supraventriculare (n, %)	3 (6)	-	-
Aritmii ventriculare (n, %)	2 (4)	-	-
TM6M (m)	322 ± 174	-	-
Saturația în O₂ în repaus (%)	93,8 ± 4,9	-	-
Saturația în O₂ post-efort (%)	89,5 ± 8,6	-	-

bpm = bătăi pe minut; HTP = hipertensiune pulmonară; n = număr; OMS = organizația mondială a sănătății; TA = tensiune arterială; TM6M = test de mers 6 minute

* testul *t* Student sau testul χ^2 în funcție de distribuția datelor

Populația inclusă în cel de-al doilea substudiu a constat din 47 de pacienți cu HTP și 33 subiecți normali în grupul control. Pacienții și grupul control au avut o distribuție similară de

vârstă și sex, conform criteriilor de includere a subiecților din grupul control, vârsta medie fiind de 40 ani pentru ambele grupuri (40 ± 15 la pacienții cu HTP, 40 ± 11 pentru subiecții normali), cu o netă predominanță a sexului feminin (36 femei, 77% din pacienții cu HTP și 21 femei, 64% din subiecții normali). Suprafața corporală a fost net mai mică la pacienții cu HTP ($1,69 \pm 0,20 \text{ m}^2$) comparativ cu subiecții normali ($1,80 \pm 0,19 \text{ m}^2$, $p = 0,02$) în contextul unui indice de masă corporală similar ($23,4 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ la pacienții cu HTP comparativ cu $24,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,44$), ceea ce sugerează o înălțime mai mică a pacienților cu HTP, ceea ce se confirmă prin analiza ulterioară a datelor – înălțime de $1,65 \pm 0,9 \text{ m}$ pentru pacienții cu HTP în comparație cu $1,70 \pm 0,9 \text{ m}$ pentru subiecții normali, $p = 0,02$. Având în vedere aceste diferențe, se va încerca pe parcursul studiului utilizarea de parametri independenți de suprafața corporală sau pe cei indexați la aceasta în comparația cu normalii.

II.4.2.1.3. Date hemodinamice

Dintre cei 47 de pacienți cu HTP, la 37 de pacienți au existat date hemodinamice obținute invaziv prin cateterism cardiac drept (CCD) la data primei examinări. *Tabelul II.9* prezintă sintetic datele hemodinamice rezultate din CCD.

Tabelul II.9. Date hemodinamice obținute la pacienții cu hipertensiune pulmonară prin cateterism cardiac drept

Parametru	Valoare
Presiunea medie în artera pulmonară (mmHg)	59 ± 20
Presiunea sistolică în artera pulmonară (mmHg)	90 ± 25
Presiunea arterială pulmonară blocată (mmHg)	$10 \pm 4,3$
Presiunea în atriul drept (mmHg)	$7,7 \pm 4,7$
Rezistența vasculară pulmonară (unități Wood)	$10,1 \pm 7,1$
Debitul cardiac indexat (L/min/m^2)	$2,81 \pm 1,6$

Corelând parametrii hemodinamici cu datele de laborator, presiunea în atriul drept a dovedit o corelație slabă cu lnBNP, cu $r = 0,36$, $p = 0,03$, fără corelații semnificative statistic ale presiunilor pulmonare cu BNP.

II.4.2.1.5. Date funcționale ale ventriculului drept

Datele de funcție VD la pacienții cu HTP și la subiecții normali sunt prezentate comparativ în *Tabelul II.10*.

Tabelul II.10. Parametrii de funcție ventriculară dreaptă la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) și la grupul control

Parametru	HTP	Control	Valoarea <i>p</i>
TAPSE (mm)	18 ± 3	24 ± 2,8	<0,001
S'-VD (cm/s)	11 ± 2,1	13,5 ± 1,8	<0,001
RMAVD (%)	34 ± 8,8	47 ± 6,3	<0,001
Accelerarea izovolumică (m/s ²)	2,2 ± 1	2,8 ± 0,7	0,006
Strain VD 6 segmente (%)	-14 ± 4,8	-23 ± 2,7	<0,001
Strain VD 3 segmente (%)	-16 ± 6,1	-28 ± 3,4	<0,001
Indice Tei	0,65 ± 0,19	0,32 ± 0,09	<0,001
Indice I/H	0,3 ± 0,09	0,12 ± 0,04	<0,001
e'-VD (cm/s)	9,9 ± 3,1	13,5 ± 3,6	<0,001

RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; VD = ventricul drept

Corelațiile dintre parametrii de funcție VD și parametrii hemodinamici determinați invaziv sunt prezentate în *Tabelul II.11.*

Tabelul II.11. Corelațiile dintre parametrii hemodinamici determinați invaziv și funcția ventriculară dreaptă la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Param.	PAPs		PAPm		PAD		RVP		DCi	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TAPSE	-0,51	0,001	-0,33	0,04	-0,50	0,002	-0,30	0,13	0,62	<0,001
S'-VD	-0,24	0,15	-0,09	0,60	-0,31	0,07	-0,21	0,30	0,42	0,02
RMAVD	-0,34	0,04	-0,20	0,22	-0,51	0,002	-0,15	0,46	0,60	<0,001
AIV	-0,38	0,03	-0,28	0,11	-0,32	0,08	-0,55	0,01	0,62	<0,001
Strain 6s.	0,37	0,02	0,26	0,11	0,51	0,002	0,07	0,72	-0,53	0,002
Strain 3s.	0,34	0,050	0,26	0,14	0,47	0,006	0,09	0,66	-0,64	<0,001
I. Tei	0,14	0,41	0,29	0,08	0,02	0,92	0,33	0,12	-0,41	0,02
I. I/H	0,19	0,27	0,37	0,02	0,02	0,91	0,39	0,06	-0,36	0,048
e'-VD	-0,06	0,74	-0,16	0,38	-0,22	0,25	-0,20	0,36	0,20	0,31

AIV = accelerare izovolumică; DCi = debit cardiac indexat; I. = indice; PAD = presiune în atriul drept; PAPm = presiune medie în artera pulmonară; PAPs = presiune sistolică în artera pulmonară; RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; RVP = rezistență vasculară pulmonară; Strain 3s. = strain ventricular drept 3 segmente; Strain 6 s. = strain ventricular drept 6 segmente

Spre deosebire de primul substudiu, în care corelațiile parametrilor de funcție VD cu presiunile pulmonare determinate invaziv nu au fost semnificative, în substudiul de față, care a inclus mai mulți pacienți cu HTP și la care mai mulți pacienți au avut determinări hemodinamice

prin CCD, au fost câteva corelații semnificative cu presiunile pulmonare, în special cu PAPs, dar care au fost în general slabe. Cu presiunea din atriul drept s-au corelat moderat mai mulți parametri de funcție VD.

RVP s-a corelat moderat cu AIV ($r = -0,55$, $p = 0,01$) și a prezentat o corelație directă slabă aproape de limita semnificației statistice cu indicele I/H ($r = 0,39$, $p = 0,06$), fără a se corela cu alți parametri de funcție VD.

Ca și în primul substudiu, marea majoritate a parametrilor de funcție VD s-au corelat cu DCi, cu excepția parametrului de funcție diastolică e'-VD. O corelație slabă cu DCi, la limita semnificației statistice a prezentat indicele I/H, cu $r = -0,36$, $p = 0,048$. Corelații moderate au prezentat S'-VD ($r = 0,42$, $p = 0,02$), strainul VD 6 segmente ($r = -0,53$, $p = 0,002$) și indicele Tei ($r = -0,41$, $p = 0,02$). Patru parametri au prezentat corelații puternice, înalt semnificative statistic cu DCi, cu o valoare a $p < 0,001$: TAPSE ($r = 0,62$), RMAVD ($r = 0,60$), AIV ($r = 0,62$) și strainul VD 3 segmente ($r = -0,64$).

II.4.2.1.6. Date de rigiditate pulmonară

Parametrii de rigiditate pulmonară sunt prezentați comparativ pentru pacienții cu HTP și subiecții normali în *Tabelul II.12*.

Tabelul II.12. Parametrii de rigiditate pulmonară și dimensiunile arterei pulmonare (AP) la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) și subiecții normali

Parametru	HTP	Control	Valoarea p
DTDAP (mm)	$33 \pm 6,3$	$18 \pm 2,7$	$<0,001$
DLDAAP (mm)	$55 \pm 9,4$	$42 \pm 5,2$	$<0,001$
Capacitanță pulmonară (mL/mmHg)	$1,34 \pm 0,79$	$4,6 \pm 1,8$	$<0,001$
Capacitanță pulmonară/SC (mL/(mmHg*m ²))	$0,81 \pm 0,48$	$2,5 \pm 1$	$<0,001$
Pulsatilitate AP (%)	$13 \pm 6,6$	49 ± 14	$<0,001$
Complianță AP (mm ² /mmHg)	$2 \pm 1,2$	$13 \pm 5,8$	$<0,001$
Complianță dinamică AP (mmHg ⁻¹)	$7,3 \pm 4$	96 ± 28	$<0,001$
Distensibilitate AP (mmHg ⁻¹)	$0,24 \pm 0,14$	$4,6 \pm 1,7$	$<0,001$
Modul elastic AP (mmHg)	575 ± 347	$24 \pm 8,5$	$<0,001$
Index β AP (-)	10 ± 6	$1,4 \pm 0,4$	$<0,001$
Strain AP (%)	$6,5 \pm 3,1$	$22 \pm 5,6$	$<0,001$

DLDAAP = diametru longitudinal telediastolic al arterei pulmonare; DTDAP = diametru transversal telediastolic al arterei pulmonare; SC = suprafață corporală

Corelațiile dimensiunilor AP și a parametrilor de rigiditate pulmonară cu lnBNP la pacienții

cu HTP sunt prezentate în *Tabelul II.13*.

Tabelul II.13. Corelațiile dimensiunilor arterei pulmonare (AP) și a parametrilor de rigiditate pulmonară cu lnBNP (peptidul natriuretic cerebral) la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Parametru	LnBNP	
	<i>r</i>	<i>p</i>
DTDAP	0,18	0,27
DLDAP	0,31	0,049
Capacitanță pulmonară	-0,31	0,06
Capacitanță pulmonară/SC	-0,31	0,06
Pulsatilitate AP	-0,19	0,23
Compliantă AP	-0,20	0,20
Compliantă dinamică AP	-0,23	0,15
Distensibilitate AP	-0,31	0,046
Modul elastic AP	0,27	0,09
Index β AP	0,20	0,22
Strain AP	-0,19	0,23

DLDAP = diametru longitudinal telediastolic al arterei pulmonare; DTDAP = diametru transversal telediastolic al arterei pulmonare; SC = suprafața corporală

Implicația clinică a dilatării de AP este relevată de corelația dintre DLDAP și lnBNP, corelație cu $r = 0,31$ și $p = 0,049$. De asemenea, câțiva din parametrii de rigiditate pulmonară se corelează la limita semnificației statistice cu lnBNP: distensibilitatea AP cu $r = -0,31$, $p = 0,046$, capacitanța pulmonară și capacitanța pulmonară indexată la suprafața corporală, ambele cu $r = -0,31$ și $p = 0,06$.

Corelațiile dimensiunilor AP și a parametrilor de rigiditate pulmonară cu parametrii hemodinamici determinați prin CCD la pacienții cu HTP sunt prezentate în *Tabelul II.14*.

Dimensiunile AP nu s-au corelat cu presiunile pulmonare determinate invaziv și nici cu rezistența vasculară pulmonară, confirmând astfel una din ipotezele studiului de față, care afirma că dilatarea AP nu este determinată în mod primordial de creșterea presiunilor de destindere AP. Nici parametrii de rigiditate AP nu prezintă corelații semnificative cu presiunile pulmonare, cu excepția complianței dinamice, care demonstrează corelații slabe-moderate cu PAPs ($r = -0,42$, $p = 0,01$) (*Figura II.47*) și cu PAPm ($r = -0,37$, $p = 0,02$). De asemenea, doar capacitanța pulmonară și capacitanța pulmonară indexată la SC au prezentat corelații semnificative cu RVP ($r = -0,56$, $p = 0,006$, respectiv $r = -0,54$, $p = 0,01$). Astfel, se confirmă faptul că rigiditatea pulmonară este datorată în principal unor modificări independente de statusul hemodinamic al AP, probabil unor alterări ale proprietăților elastice intrinseci ale peretelui arterial.

Tabelul II.14. Corelațiile dimensiunilor arterei pulmonare (AP) și a parametrilor de rigiditate pulmonară cu parametrii hemodinamici determinați invaziv

Parametru	PAPs		PAPm		RVP	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DTDAP	0,14	0,41	0,11	0,51	-0,14	0,50
DLDAP	0,10	0,56	0,05	0,78	-0,21	0,31
Capacitanță pulmonară	-0,24	0,19	-0,14	0,44	-0,56	0,006
Capacitanță pulmonară/SC	-0,29	0,11	-0,14	0,44	-0,54	0,01
Pulsatilitate AP	-0,12	0,48	-0,10	0,56	0,14	0,49
Complianță AP	-0,20	0,24	-0,16	0,34	-0,22	0,29
Complianță dinamică AP	-0,42	0,01	-0,37	0,02	-0,14	0,52
Distensibilitate AP	-0,31	0,06	-0,22	0,18	-0,04	0,83
Modul elastic AP	0,28	0,10	0,20	0,24	0,08	0,70
Index β AP	-0,04	0,80	-0,13	0,43	-0,10	0,63
Strain AP	-0,12	0,48	-0,10	0,56	0,14	0,49

DLDAP = diametru longitudinal telediastolic al arterei pulmonare; DTDAP = diametru transversal telediastolic al arterei pulmonare; PAPm = presiunea medie în artera pulmonară; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară; SC = suprafața corporală

Corelațiile dimensiunilor AP și parametrilor de rigiditate AP cu parametrii de funcție VD sunt prezentați sintetic în *Tabelul II.15*. În tabel sunt prezentate corelațiile semnificative statistic, cu $p < 0,05$, iar cele înalt semnificative statistic, cu $p < 0,01$, sunt marcate în mod separat.

DTDAP se corelează cu parametrii de funcție globală VD, cu indicele Tei ($r = 0,39$, $p = 0,007$) și cu indicele I/H ($r = 0,37$, $p = 0,01$).

DLDAP nu se corelează semnificativ cu niciunul dintre parametrii de funcție VD.

Capacitanța pulmonară și capacitanță pulmonară indexată la SC se corelează semnificativ cu aproape toți parametrii de funcție sistolică VD, cu excepția AIV, fără a se corela însă cu parametrii de funcție globală VD, indicii Tei și I/H, și nici cu parametrul de funcție diastolică VD e' -VD.

Pulsatilitatea AP se corelează slab cu mai mulți parametri de funcție VD, astfel: cu TAPSE ($r = 0,34$, $p = 0,02$), cu S' -VD ($r = 0,38$, $p = 0,009$), cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,37$, $p = 0,02$), cu indicele Tei ($r = -0,39$, $p = 0,008$) și cu indicele I/H ($r = -0,36$, $p = 0,02$).

Complianța AP se corelează slab cu câțiva parametri de funcție VD: cu TAPSE ($r = 0,33$, $p = 0,02$), cu S' -VD ($r = 0,38$, $p = 0,04$) și cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,37$, $p = 0,02$).

Tabelul II.15. Corelațiile dimensiunilor arterei pulmonare (AP) și parametrilor de rigiditate AP cu parametrii de funcție ventriculară dreaptă (sunt prezentate valorile r pentru corelațiile cu $p < 0,05$)

Parametru	TAPSE	S'-VD	RMA VD	AIV	Strain VD 6 s.	Strain VD 3 s.	I. Tei	I. I/H	e'-VD
DTDAP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,39*	0,37	NS
DLDAP	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Capacitanță p.	0,53*	0,50*	0,62*	NS	-0,60*	-0,60*	NS	NS	NS
Capacitanță p./SC	0,53*	0,50*	0,66*	NS	-0,63*	-0,63*	NS	NS	NS
Pulsatilitate AP	0,34	0,38*	NS	NS	NS	-0,37	-0,39*	-0,36	NS
Complianță AP	0,33	0,31	NS	NS	NS	-0,37	NS	NS	NS
Complianță din. AP	0,38*	0,35	0,29	NS	NS	-0,44*	-0,44*	-0,46*	NS
Distensibilitate AP	0,34	0,35	0,33	NS	-0,31	-0,47*	-0,40*	-0,40*	NS
Modul elastic AP	-0,45*	-0,48*	NS	NS	0,33	0,50*	NS	NS	NS
Index β AP	-0,32	-0,41*	NS	NS	NS	0,39	NS	NS	NS
Strain AP	0,35	0,38*	NS	NS	NS	-0,37	-0,39*	-0,36	NS

AIV = accelerarea izovolumică; din. = dinamică; DLDAP = diametru longitudinal telediastolic al arterei pulmonare; DTDAP = diametru transversal telediastolic al arterei pulmonare; I. = indice; NS = nesemnificativ; p. = pulmonară, RMA VD = rata de modificare a ariei ventriculului drept; SC = suprafață corporală; s. = segmente; VD = ventriculul drept

* = $p < 0,01$

Complianța dinamică AP prezintă corelații cu majoritatea parametrilor de funcție sistolică și globală VD, fără a se corela cu parametrul de funcție diastolică e'-VD și nici cu AIV sau cu strainul VD 6 segmente. Acest parametru de rigiditate AP demonstrează corelații moderate cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,44$, $p = 0,004$), cu indicele Tei ($r = -0,44$, $p = 0,002$) și cu indicele I/H ($r = -0,46$, $p = 0,001$). De asemenea, complianța dinamică se mai corelează slab cu TAPSE ($r = 0,38$, $p = 0,009$), cu S'-VD ($r = 0,35$, $p = 0,02$) și cu RMAVD ($r = 0,29$, $p = 0,047$).

Distensibilitatea AP demonstrează corelații cu toți parametrii de funcție sistolică și globală VD, cu excepția AIV și fără a se corela cu parametrul de funcție diastolică e'-VD. Distensibilitatea AP se corelează moderat cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,47$, $p = 0,002$) (Figura II.54), cu indicele Tei și cu indicele I/H ($r = -0,40$, $p = 0,007$ pentru ambele corelații). De asemenea, distensibilitatea AP se corelează slab cu TAPSE ($r = 0,34$, $p = 0,02$), cu S'-VD ($r = 0,35$, $p = 0,02$), cu RMAVD ($r = 0,33$, $p = 0,03$) și cu strainul VD 6 segmente ($r = -0,31$, $p = 0,03$).

Modulul elastic AP se corelează moderat cu câțiva parametri de funcție VD, astfel: cu TAPSE ($r = -0,45$, $p = 0,002$), cu S'-VD ($r = -0,48$, $p = 0,001$) și cu strainul VD 3 segmente ($r = 0,50$, $p = 0,001$). De asemenea, modulul elastic AP se corelează slab cu strainul VD 6 segmente, cu $r = 0,33$ și $p = 0,02$.

Indexul β AP se corelează slab-moderat cu S'-VD ($r = -0,41, p = 0,005$) și cu strainul VD 3 segmente ($r = 0,39, p = 0,01$). Acest parametru de rigiditate se mai corelează slab cu TAPSE ($r = -0,32, p = 0,03$).

Ultimul parametru de rigiditate studiat, strainul AP, se corelează slab sau slab-moderat cu câțiva parametri de funcție sistolică VD și cu parametri de funcție globală VD. Astfel, strainul AP se corelează cu TAPSE ($r = 0,35, p = 0,02$), cu S'-VD ($r = 0,38, p = 0,009$), cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,37, p = 0,02$), cu indicele Tei ($r = -0,39, p = 0,008$) și cu indicele I/H ($r = -0,36, p = 0,02$).

În sinteză, DTDAP s-a corelat slab-moderat cu parametri de funcție globală VD, iar parametri de rigiditate pulmonară s-au corelat cu parametri de funcție VD cu intensitate variabilă în funcție de fiecare parametru. Cele mai puternice corelații cu parametri de funcție VD au demonstrat parametri de rigiditate globală pulmonară, capacitanța pulmonară și capacitanța pulmonară indexată la SC, care s-au corelat puternic sau moderat cu toți parametri de funcție sistolică VD cu excepția AIV. Niciun parametru de rigiditate pulmonară nu s-a corelat cu parametrul de funcție diastolică e'-VD.

II.4.2.1.7. Date de rigiditate aortică

Parametri de rigiditate aortică sunt prezentați la pacienții cu HTP comparativ cu normalii în *Tabelul II.16*.

Tabelul II.16. Parametri de rigiditate aortică la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) comparativ cu grupul control

Parametru	HTP	Control	Valoarea p
Strain aortic (%)	6,9 ± 3,7	10 ± 4,7	0,005
Presiunea pulsului (mmHg)	43 ± 11	47 ± 8	0,14
Distensibilitate aortică (mmHg⁻¹)	0,35 ± 0,21	0,44 ± 0,22	0,08
Modul elastic aortic (mmHg⁻¹)	8,7 ± 6,3	5,7 ± 3,1	0,02
Index β aortic (-)	10,2 ± 7	6,1 ± 3,3	0,005

Valorile parametrilor de rigiditate aortică au fost diferiți între pacienții cu HTP și grupul control, cu excepția presiunii pulsului, care a avut valori de 43 ± 11 la pacienți față de 47 ± 8 mmHg la subiecții normali, $p = 0,14$. De asemenea, distensibilitatea aortică a prezentat o diferență marginal semnificativă între pacienții cu HTP (0,35 ± 0,21) și grupul control (0,44 ± 0,22 mmHg⁻¹), cu o valoare a p de 0,08. Pe de altă parte, strainul aortic a fost semnificativ diferit între pacienții cu HTP (6,9 ± 3,7) și subiecții normali (10 ± 4,7%), $p = 0,005$. De asemenea, modulul elastic aortic a avut valori de 8,7 ± 6,3 la pacienții cu HTP comparativ cu 5,7 ± 3,1 mmHg⁻¹ la grupul control, $p =$

0,02. Indexul β aortic a fost de asemenea semnificativ diferit între pacienții cu HTP ($10,2 \pm 7$) și subiecții normali ($6,1 \pm 3,3$), $p = 0,005$. Aceste date confirmă una din ipotezele acestui studiu, care afirma că, pe lângă parametrii de rigiditate pulmonară, la pacienții cu HTP sunt alterate și datele de rigiditate aortică.

Dintre parametrii de rigiditate aortică, doar strainul aortic a demonstrat corelații semnificative cu parametrii de rigiditate pulmonară la pacienții cu HTP (*Tabelul II.17*).

Tabelul II.17. Corelațiile dintre strainul aortic și parametrii de rigiditate a arterei pulmonare (AP) la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP)

Parametru de rigiditate AP	Strain aortic		Parametru de rigiditate AP	Strain aortic	
	<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>
Capacitanță pulmonară	0,18	0,33	Distensibilitate AP	0,39	0,02
Capacitanță pulmonară/SC	0,20	0,28	Modul elastic AP	-0,39	0,02
Pulsatilitate AP	0,30	0,08	Index β AP	-0,28	0,10
Complianță AP	0,37	0,03	Strain AP	0,30	0,08
Complianță dinamică AP	0,38	0,02			

Strainul aortic se corelează cu mai mulți parametri de rigiditate pulmonară, astfel: corelații semnificative statistic au fost demonstrate între strainul aortic și complianța AP ($r = 0,37$, $p = 0,03$), complianța dinamică AP ($r = 0,38$, $p = 0,02$), distensibilitatea AP ($r = 0,39$, $p = 0,02$) (*Figura II.58*), modulul elastic AP ($r = -0,39$, $p = 0,02$). Corelații aproape de limita semnificației statistice au mai fost înregistrate între strainul aortic și pulsatilitatea AP și între strainul aortic și strainul AP ($r = 0,30$, $p = 0,08$ pentru ambele corelații). Aceste date confirmă o altă ipoteză a studiului de față, care afirmă că datele de rigiditate aortică se corelează cu datele de rigiditate pulmonară, probabil din cauza unui substrat parțial comun.

Pentru a investiga posibila legătură cauzală dintre alterările parametrilor de rigiditate aortică și mediul hemodinamic în HTP, au fost investigate corelațiile dintre datele de rigiditate aortică și PAPs determinată ecografic (*Tabelul II.18*).

Dintre parametrii de rigiditate aortică, modulul elastic aortic și indexul β aortic s-au corelat slab cu PAPs ($r = 0,36$, $p = 0,03$, respectiv $r = 0,38$, $p = 0,02$), iar strainul aortic a prezentat o corelație aproape de limita semnificației statistice, cu $r = -0,31$, $p = 0,07$.

Tabelul II.18. Corelațiile dintre parametrii de rigiditate aortică și presiunea sistolică în artera pulmonară determinată ecografic la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Parametru	Presiunea sistolică în artera pulmonară	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Strain aortic	-0,31	0,07
Presiunea pulsului	-0,22	0,19
Distensibilitate aortică	-0,02	0,82
Modul elastic aortic	0,36	0,03
Index β aortic	0,38	0,02

II.4.2.1.9. Date de funcție ventriculară dreaptă și de cuplare ventriculo-arterială obținute prin ecocardiografie tridimensională

La un subgrup de 32 de pacienți s-a efectuat o achiziție tridimensională centrată pe VD, din care au fost extrase date de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială dreaptă. Cei 32 de pacienți au fost încadrați în următoarele subtipuri de HTP: HTPAi (8 pacienți), HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv (5 pacienți), HTPA asociată bolilor cardiace congenitale (9 pacienți), boală veno-ocluzivă (o pacientă), HTPTE (5 pacienți) și HTP de alte etiologii (4 pacienți).

Datele obținute prin ecocardiografie tridimensională sunt prezentate comparativ la pacienții cu HTP față de subiecții normali în *Tabelul II.19*.

Tabelul II.19. Date de funcție ventriculară dreaptă și de cuplare ventriculo-arterială obținute prin ecocardiografie tridimensională

Parametru	HTP	Control	Valoarea <i>p</i>
VTDVDi (mL/m²)	76 ± 19	45 ± 13	<0,001
VTSVDi (mL/m²)	47 ± 15	19 ± 7	<0,001
Debit bătaie VD (mL)	48 ± 15	46 ± 15	0,49
FEVD (%)	38 ± 8,2	57 ± 6,1	<0,001
Ea/Emax	1,76 ± 0,84	0,76 ± 0,19	<0,001

Ea = elanță arterială efectivă; Emax = elanță telesistolă ventriculară (maximă); FEVD = fracție de eiecție a ventriculului drept; HTP = hipertensiune pulmonară; VD = ventricul drept; VTDVDi = volum telediastolic ventricular drept indexat; VTSVDi = volum telesistolă ventricular drept indexat

Acest subgrup a fost comparat cu un lot martor cu distribuție similară de vârstă și sex, compus din 25 de subiecți normali. Pacienții cu HTP au avut o vârstă de 40,4 ± 13,3 ani, iar lotul control a avut o vârstă medie de 37,3 ± 9,2 ani, cu o valoare *p* a diferenței dintre grupuri de 0,32.

Dintre pacienții cu HTP, 27 de paciente au fost femei (84%), iar lotul martor a cuprins 18 femei (72%), cu o valoare p a diferenței de 0,25.

Parametrii de morfologie VD obținuți prin ecocardiografie tridimensională au fost semnificativ crescuți la pacienții cu HTP, cu valori ale p pentru volumele ventriculare drepte indexate la suprafața corporală $<0,001$ comparativ cu lotul control. Astfel, volumul telediastolic ventricular drept indexat (VTDVDi) a avut valori de $76 \pm 19 \text{ mL/m}^2$ la pacienții cu HTP comparativ cu $45 \pm 13 \text{ mL/m}^2$ la subiecții normali, iar volumul telesistolic ventricular drept indexat (VTSVDi) a fost de asemenea crescut, cu valori de $47 \pm 15 \text{ mL/m}^2$ la pacienți față de $19 \pm 7 \text{ mL/m}^2$ la lotul control. De asemenea, fracția de ejeție VD (FEVD) a fost semnificativ scăzută la pacienții cu HTP, $38 \pm 8,2$ față de $57 \pm 6,1\%$ la subiecții normali, cu o valoare înalt semnificativă statistic a p , $<0,001$. Având însă în vedere volumele ventriculare crescute, debitul bătaie VD s-a menținut în limite normale, cu o valoare de $48 \pm 15 \text{ mL}$ la pacienții cu HTP față de $46 \pm 15 \text{ mL}$ la subiecții normali, cu o valoare nesemnificativă a p pentru diferența dintre grupuri, $p = 0,49$.

Parametrul de cuplare ventriculo-arterială dreaptă studiat a fost semnificativ diferit între pacienții cu HTP și lotul control. Ca raport Ea/Emax a fost utilizat raportul dintre VTSVD/VB, conform cu datele din literatură. Raportul Ea/Emax a fost semnificativ crescut la pacienții cu HTP, cu valori de $1,76 \pm 0,84$ față de $0,76 \pm 0,19$ la lotul control, cu $p < 0,001$.

Corelațiile dintre datele de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială obținute prin ecocardiografie tridimensională și datele clinice și biologice sunt prezentate în *Tabelul II.20*.

Tabelul II.20. Corelațiile dintre parametrii de funcție ventriculară dreaptă (VD) și de cuplare ventriculo-arterială obținute prin ecocardiografie tridimensională și datele clinice și biologice

Parametru	TM6M		LnBNP	
	r	p	r	p
VTDVDi	-0,12	0,53	0,17	0,36
VTSVDi	-0,31	0,09	0,39	0,03
Debit bătaie VD	0,24	0,18	-0,33	0,06
FEVD	0,41	0,02	-0,57	0,001
Ea/Emax	-0,47	0,008	0,56	0,001

BNP = peptidul natriuretic cerebral; Ea = elanța arterială efectivă; Emax = elanța telesistolică ventriculară (maximă); FEVD = fracție de ejeție a ventriculului drept; TM6M= testul de mers de 6 minute; VD = ventricul drept; VTDVDi = volum telediastolic ventricular drept indexat; VTSVDi = volum telesistolic ventricular drept indexat

Volumele VD nu s-au corelat semnificativ cu distanța parcursă la TM6M, VTSVDi demonstrând însă o corelație slabă cu $r = -0,31$, cu o valoare a p de 0,09, relativ aproape de limita

semnificației statistice.

Parametrii corelați semnificativ cu distanța parcursă la TM6M au fost FEVD și Ea/Emax, cu corelații moderate. Astfel, FEVD s-a corelat cu o valoare a r de 0,41, $p = 0,02$, iar Ea/Emax s-a corelat cu distanța parcursă la TM6M cu $r = -0,47$, $p = 0,008$ (Figura II.6), corelații accentuând semnificația clinică a acestor parametri.

Dintre volumele VD doar VTSVDi s-a corelat semnificativ cu lnBNP, cu $r = 0,39$, $p = 0,03$. Volumul bătaie VD s-a corelat slab, cu $r = -0,33$ și cu p aproape de limita semnificației statistice, de 0,06.

FEVD s-a corelat moderat cu lnBNP, cu $r = -0,57$, corelație înalt semnificativă statistic, cu $p = 0,001$ (Figura II.7).

Ca parametru de cuplare ventriculo-arterială dreaptă, Ea/Emax s-a corelat moderat cu lnBNP, cu $r = 0,56$ și $p = 0,001$ (Figura II.8).

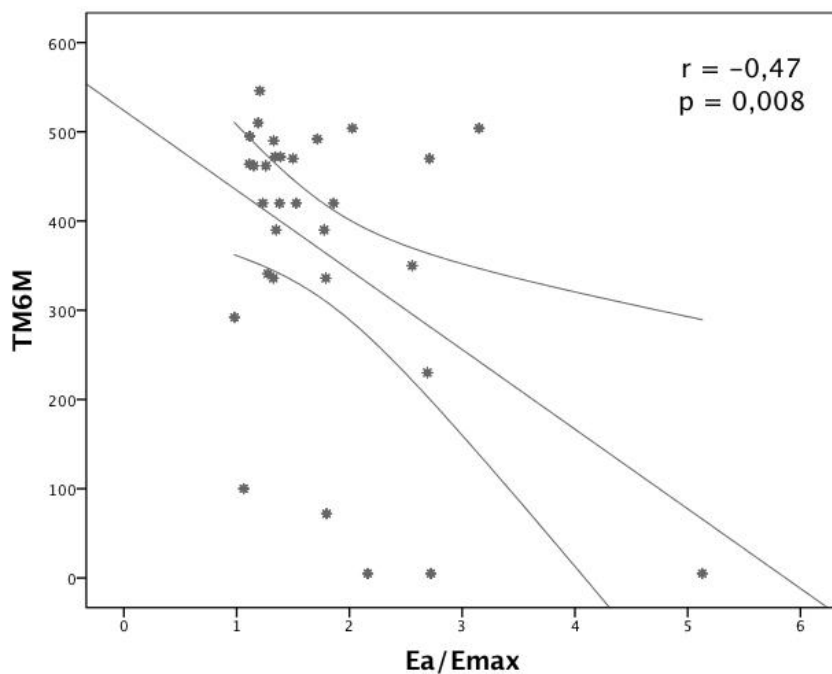


Figura II.6. Reprezentare grafică a corelației dintre distanța parcursă la testul de mers de 6 minute (TM6M) și cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elastața arterială efectivă și elastața telesistolă ventriculară (maximă) (Ea/Emax).

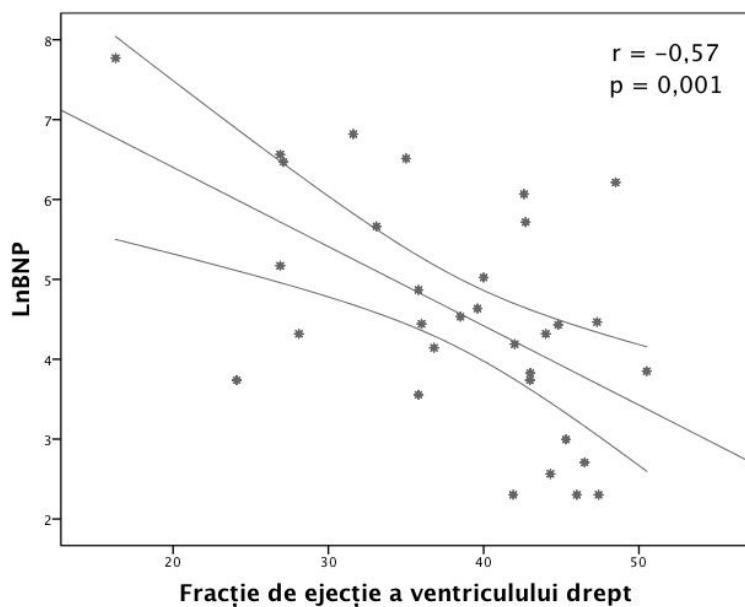


Figura II.7. Reprezentare grafică a corelației dintre lnBNP și fracția de ejeție a ventriculului drept.

BNP = peptidul natriuretic cerebral

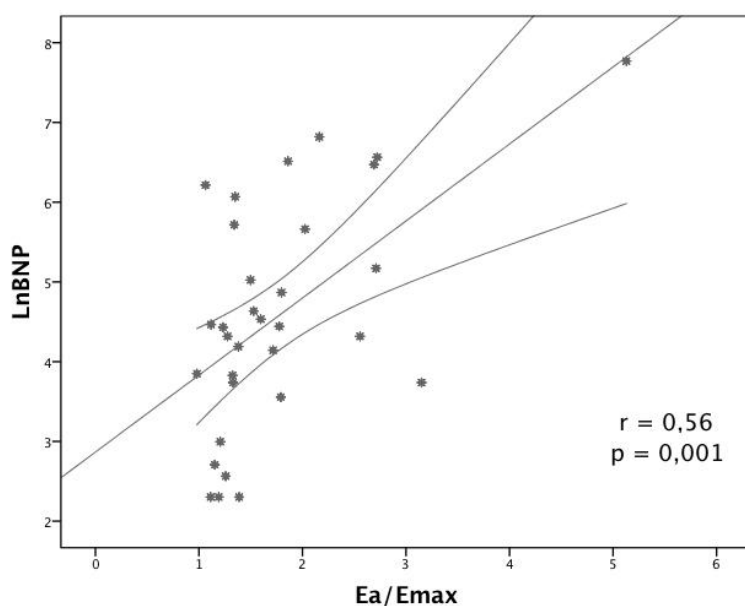


Figura II.8. Reprezentare grafică a corelației dintre lnBNP și cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elastanța arterială efectivă și elastanța telesistolă ventriculară (maximă) (E_a/E_{max}).

BNP = peptidul natriuretic cerebral

Corelațiile dintre parametrii de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială și datele hemodinamice determinate ecografic sunt prezentate sintetic în *Tabelul II.30*.

PAPm nu s-a corelat semnificativ cu parametrii de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială, iar PAPs s-a corelat slab-moderat cu debitul bătaie VD, cu $r = -0,41$, $p = 0,02$ (*Figura II.67*). În schimb, RVP s-a corelat cu mai mulți parametri obținuți prin ecocardiografie tridimensională, astfel: cu debitul bătaie VD s-a corelat moderat, cu $r = -0,54$, $p = 0,002$ (*Figura II.68*), cu FEVD s-a corelat mediu-puternic, cu $r = -0,59$, $p = 0,001$ (*Figura II.69*), iar cu cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată prin E_a/E_{max} , s-a corelat puternic, cu $r = 0,66$, $p < 0,001$ (*Figura II.70*), exprimând faptul că acest parametru integrează, pe lângă suprasarcina pulsatilă de presiune VD, și postsarcina fixă a VD.

Tabelul II.21. Corelațiile dintre parametrii de funcție ventriculară dreaptă (VD) și de cuplare ventriculo-arterială obținute prin ecocardiografie tridimensională și datele hemodinamice determinate ecografic.

Parametru	PAPs		PAPm		RVP	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
VTDVDi	-0,37	0,08	-0,20	0,27	-0,15	0,43
VTsVDi	-0,26	0,15	-0,17	0,37	0,15	0,43
Debit bătaie VD	-0,41	0,02	-0,22	0,23	-0,54	0,002
FEVD	-0,11	0,55	0,02	0,90	-0,59	0,001
Ea/Emax	0,09	0,63	-0,04	0,82	0,66	<0,001

Ea = elanță arterială efectivă; Emax = elanță telesistolică ventriculară (maximă); FEVD = fracție de ejecție a ventriculului drept; PAPm = presiune medie în artera pulmonară; PAPs = presiune sistolică în artera pulmonară; RVP = rezistență vasculară pulmonară; VD = ventricul drept; VTDVDi = volum telediastolic ventricular drept indexat; VTSVDi = volum telesistolic ventricular drept indexat

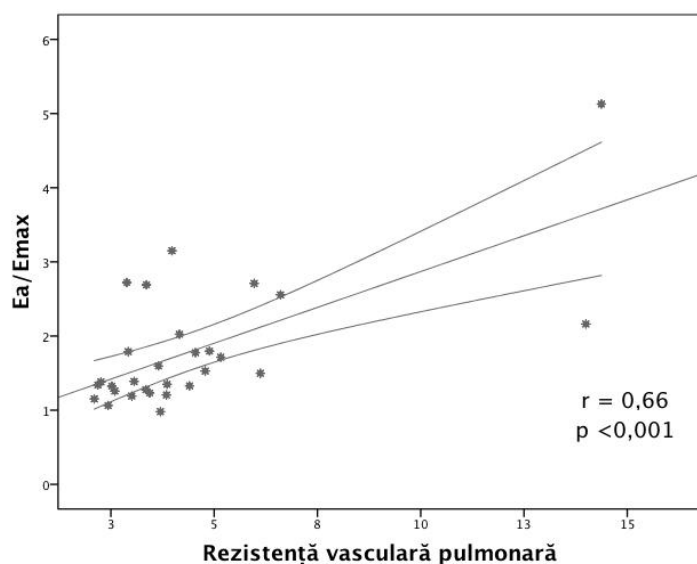


Figura II.9. Reprezentare grafică a corelației dintre cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elanță arterială efectivă și elanță telesistolică ventriculară (maximă) ($Ea/Emax$) și rezistență vasculară pulmonară.

Corelațiile dintre parametrii de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială obținuți prin ecocardiografie tridimensională și ceilalți parametri de funcție VD sunt prezentate sintetic în *Tabelul II.22*.

Tabelul II.22. Corelațiile dintre parametrii de funcție ventriculară dreaptă (VD) și de cuplare ventriculo-arterială obținuți prin ecocardiografie tridimensională și ceilalți parametri de funcție VD.

Parametru	TAPSE	S'-VD	RMA VD	AIV	Strain VD 6 s.	Strain VD 3 s.	I. Tei	I. I/H	e'-VD
VTDVDi	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
VTSVDi	NS	NS	-0,48*	NS	0,62*	0,55*	0,51*	0,42	NS
Debit bătaie VD	0,48*	0,54*	0,43	NS	NS	-0,40	-0,35	NS	0,43
FEVD	0,78*	0,59*	0,78*	0,38	-0,83*	-0,87*	-0,63*	-0,59*	0,35
Ea/Emax	-0,75*	-0,61*	-0,74*	-0,42	0,78*	0,80*	0,75*	0,68*	-0,36

AIV = accelerare izovolumică; Ea = elanță arterială efectivă; Emax = elanță telesistolă ventriculară (maximă); FEVD = fracție de eiecție a ventriculului drept; I. = indice; NS = nesemnificativ; RMA VD = rata de modificare a ariei ventriculului drept; s. = segmente; VD = ventriculul drept; VTDVDi = volum telediastolic ventricular drept indexat; VTSVDi = volum telesistolă ventricular drept indexat

* = $p < 0,01$

Dintre volumele VD, doar VTSVDi s-a corelat semnificativ cu unii din parametrii de funcție VD, demonstrând importanța acestuia în procesul de remodelare VD și dependența sa de funcția VD. Astfel, VTSVDi a demonstrat o corelație puternică cu strainul VD 6 segmente, $r = 0,62$, $p < 0,001$, în timp ce VTDVDi a prezentat o corelație slabă, cu $r = 0,31$ și $p = 0,087$, relativ aproape de limita semnificației statistice, cu același parametru de funcție VD. De asemenea, VTSVDi s-a mai corelat moderat cu RMAVD, cu $r = -0,48$ și $p = 0,006$, cu strainul VD 3 segmente, cu $r = 0,55$, $p = 0,001$ și cu parametrii de funcție globală VD, indicele Tei, $r = 0,51$, $p = 0,003$ și cu indicele I/H, $r = 0,42$, $p = 0,02$.

Debitul bătaie VD s-a corelat semnificativ cu majoritatea parametrilor de funcție VD, astfel: cu parametrii de funcție sistolică VD s-a corelat în general moderat – cu TAPSE a demonstrat o corelație cu $r = 0,48$, $p = 0,006$, cu S'-VD coeficientul de corelație a fost 0,54, $p = 0,001$, cu RMAVD valoarea r a fost 0,43, $p = 0,01$, iar cu strainul VD 3 segmente s-a corelat slab-moderat, cu $r = -0,40$, $p = 0,02$. Debitul bătaie VD s-a mai corelat cu indicele de funcție globală Tei la limita semnificației statistice, cu $r = -0,35$, $p = 0,05$, și s-a corelat în plus și cu parametrul de funcție diastolică VD, e'-VD, cu $r = 0,43$, $p = 0,02$.

Fracția de eiecție VD determinată prin ecocardiografie tridimensională s-a corelat semnificativ cu toți ceilalți parametri de funcție VD, în general cu corelații puternice sau foarte puternice. Astfel, FEVD s-a corelat puternic cu TAPSE și RMAVD, ambele corelații demonstrând un coeficient de corelație de 0,78, $p < 0,001$. De asemenea, FEVD s-a corelat foarte puternic cu parametrii de deformare miocardică VD, astfel: cu strainul VD 6 segmente a prezentat o corelație cu $r = -0,83$, $p < 0,001$, iar cu strainul VD 3 segmente a prezentat cea mai puternică corelație, având o

valoare a r de $-0,87$, $p < 0,001$ (Figura II.10). FEVD s-a corelat moderat-puternic și cu S'-VD, cu $r = 0,59$, $p < 0,001$ și a prezentat și o corelație slabă cu AIV, cu $r = 0,38$, $p = 0,04$. De asemenea, FEVD s-a corelat și cu parametrii de funcție globală VD, cu corelații medii-puternice, astfel: cu indicele Tei a prezentat o corelație cu $r = -0,63$, $p < 0,001$, iar cu indicele I/H a demonstrat o corelație cu $r = -0,59$, $p < 0,001$. În plus, FEVD s-a corelat la limita semnificației statistice și cu parametrul de funcție diastolică, e'-VD, cu $r = 0,35$, $p = 0,05$.

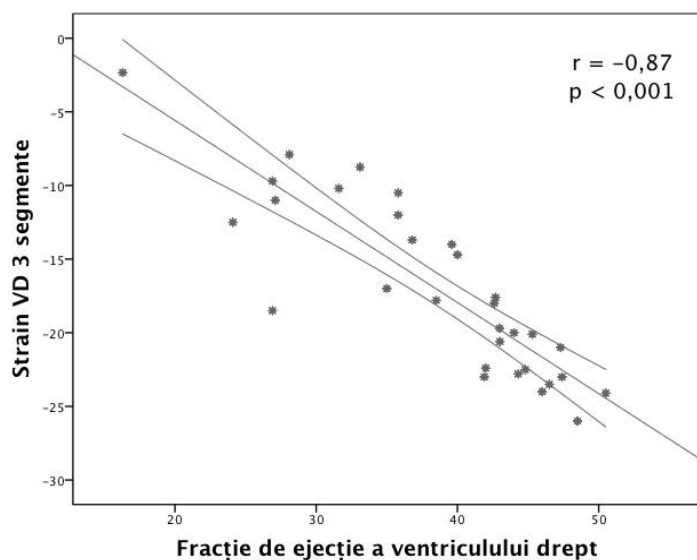


Figura II.10. Reprezentare grafică a corelației dintre strainul VD 3 segmente și fracția de ejeție VD.

VD = ventricul drept

De asemenea, raportul de cuplare Ea/Emax s-a corelat cu toți parametrii de funcție VD, atât de funcție sistolică, cât și de funcție globală și diastolică VD. Dintre parametrii de funcție sistolică VD, Ea/Emax s-a corelat cel mai puternic cu parametrii de deformare miocardică VD, astfel: cu strainul VD 6 segmente cu $r = 0,78$ și cu strainul VD 3 segmente cu $r = 0,80$ (Figura II.11), ambele corelații înalt semnificative statistic, cu $p < 0,001$. De asemenea, Ea/Emax s-a corelat puternic și cu TAPSE, cu $r = -0,75$, cu S'-VD, cu $r = -0,61$ și cu RMAVD, cu $r = -0,74$ (Figura II.12), toate corelațiile înalt semnificative statistic, cu $p < 0,001$. Tot corelații puternice a prezentat Ea/Emax și cu parametrii de funcție globală VD, astfel: cu indicele Tei, cu $r = 0,75$ și cu indicele I/H, cu $r = 0,68$, aceste corelații având de asemenea $p < 0,001$. În plus, Ea/Emax s-a corelat și cu AIV, cu un coeficient de corelație de $-0,42$, $p = 0,02$ și cu parametrul de funcție diastolică e'-VD, cu $r = -0,36$, corelație la limita semnificației statistice, cu $p = 0,049$.

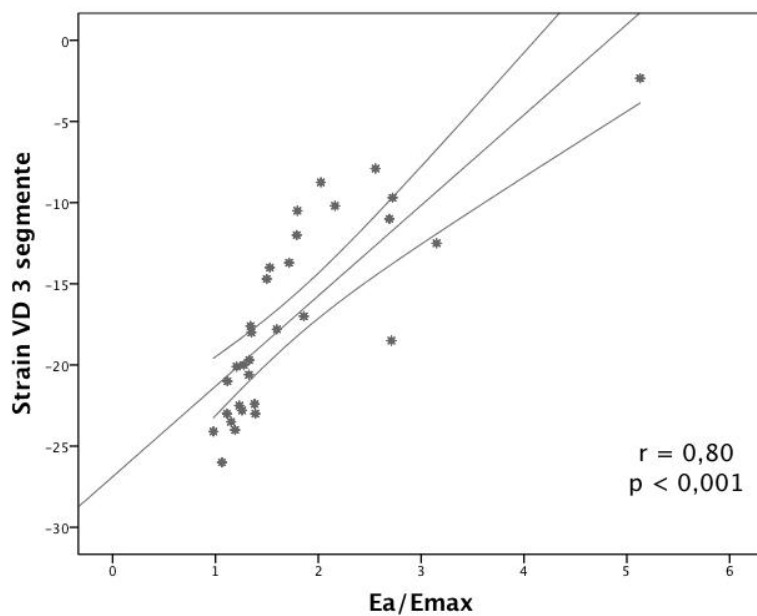


Figura II.11. Reprezentare grafică a corelației dintre strainul ventricular drept (VD) 3 segmente și cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elastața arterială efectivă și elastața telesistolă ventriculară (maximă) ($Ea/Emax$).

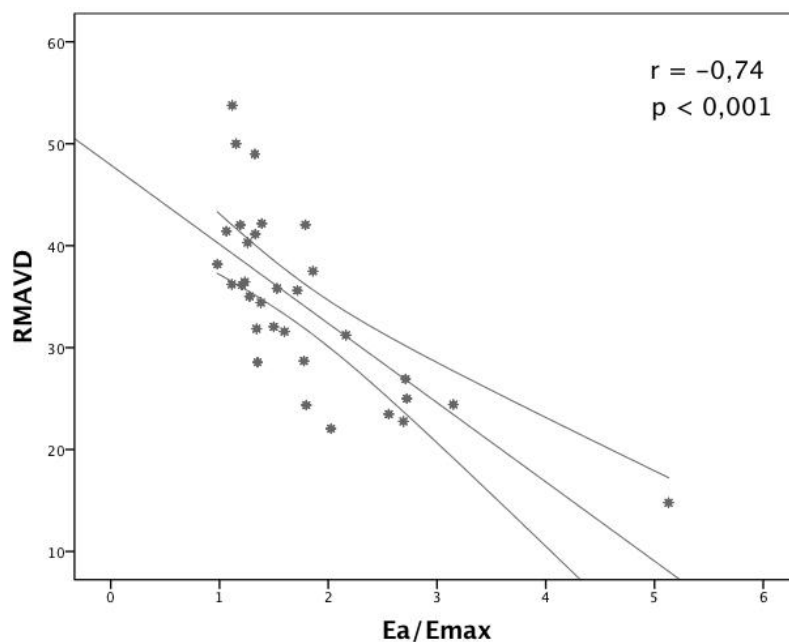


Figura II.12. Reprezentare grafică a corelației dintre rata de modificare a ariei ventriculului drept (RMAVD) și cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elastața arterială efectivă și elastața telesistolă ventriculară (maximă) ($Ea/Emax$).

Corelațiile dintre parametrii de funcție VD și de cuplare ventriculo-arterială obținuți prin ecocardiografie tridimensională și datele de rigiditate pulmonară sunt prezentate sintetic în *Tabelul II.23*.

Debitul bătaie VD s-a corelat cu toți parametrii de rigiditate pulmonară, în general cu corelații moderate. Cele mai puternice corelații au fost cele cu capacitanța pulmonară ($r = 0,53$, cu valoare înalt semnificativă statistic a p , 0,003) și cu complianța dinamică ($r = 0,53$ cu o valoare similară a p , 0,002).

FEVD s-a corelat semnificativ cu aproape toți parametrii de rigiditate pulmonară, cu excepția modulului elastic și a indexului β . Corelațiile au fost în general moderate, iar cea mai

puternică corelație a fost cea dintre FEVD și capacitanța pulmonară indexată la SC, cu $r = 0,55$, corelație înalt semnificativă statistic, cu $p = 0,002$ (Figura II.13).

Tabelul II.23. Corelațiile dintre parametrii de funcție ventriculară dreaptă (VD) și de cuplare ventriculo-arterială obținuți prin ecocardiografie tridimensională și datele de rigiditate pulmonară

Parametru	Debit bătaie VD		FEVD		Ea/Emax	
	r	p	r	p	r	p
Capacitanță pulmonară	0,53	0,003	0,51	0,005	-0,45	0,01
Capacitanță pulmonară/SC	0,49	0,007	0,55	0,002	-0,49	0,007
Pulsatilitate AP	0,48	0,005	0,45	0,01	-0,42	0,02
Complianță AP	0,47	0,007	0,44	0,01	-0,40	0,02
Complianță dinamică AP	0,53	0,002	0,39	0,03	-0,37	0,04
Distensibilitate AP	0,50	0,004	0,42	0,02	-0,40	0,02
Modul elastic AP	-0,46	0,008	-0,29	0,10	0,32	0,07
Index β AP	-0,36	0,046	-0,24	0,19	0,27	0,13
Strain AP	0,48	0,005	0,45	0,01	-0,42	0,02

AP = arteră pulmonară; Ea = elanță arterială efectivă; Emax = elanță telesistolă ventriculară (maximă); FEVD = fracție de ejeție a ventriculului drept; SC = suprafața corporală; VD = ventricul drept

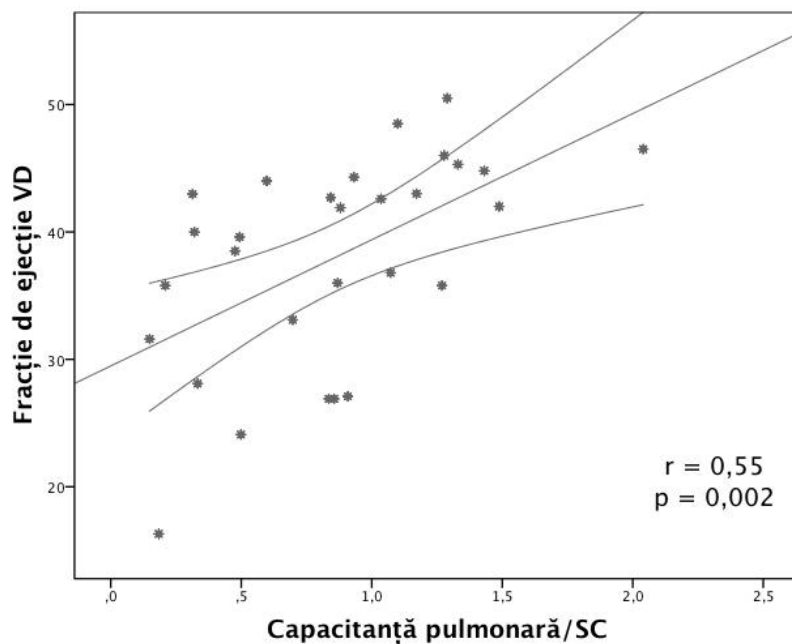


Figura II.13. Reprezentare grafică a corelației dintre fracția de ejeție a ventriculului drept (VD) și capacitanța pulmonară indexată la suprafața corporală (SC).

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă s-a corelat semnificativ cu aproape toți parametrii de rigiditate pulmonară, demonstrând astfel dependența sa de postsarcina pulsatilă VD, pe lângă

dependența de postsarcina fixă demonstrată anterior prin corelația cu RVP. Singurii parametri care nu s-au corelat semnificativ cu raportul E_a/E_{max} au fost modulul elastic AP și indexul β AP. Corelațiile cuplării ventriculo-arteriale drepte cu parametrii de rigiditate pulmonară au fost în general moderate, cea mai puternică corelație demonstrând-o capacitanța pulmonară indexată la SC, cu $r = -0,49$, corelație înalt semnificativă statistic, cu o valoare a p de 0,007 (Figura II.14).

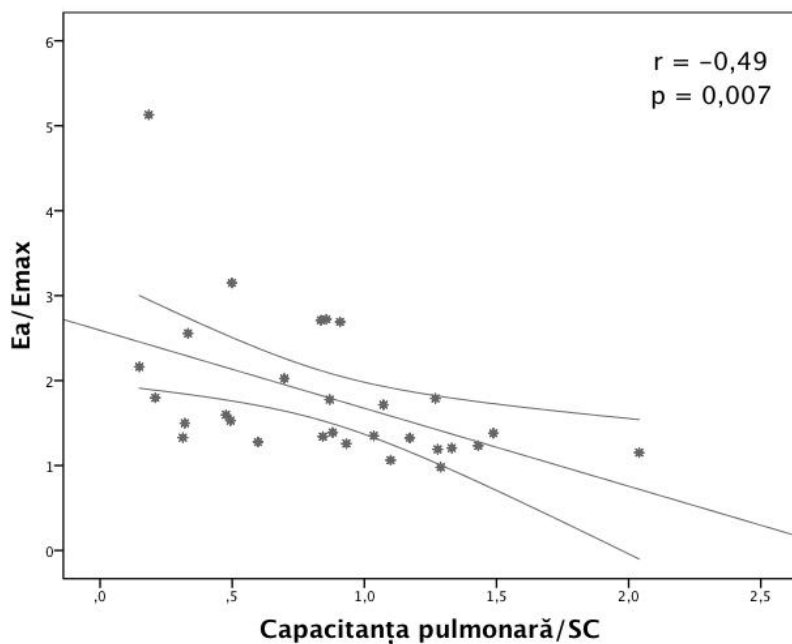


Figura II.14. Reprezentare grafică a corelației dintre cuplarea ventriculo-arterială dreaptă, exprimată ca raportul dintre elastanța arterială efectivă și elastanța ventriculară telesistolă (maximă) (E_a/E_{max}) și capacitanța pulmonară indexată la suprafața corporală (SC).

II.4.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

II.4.2.2. Date de urmărire a pacienților

Dintre pacienții incluși în cel de-al doilea substudiu, o parte (42 pacienți) au fost urmăriți periodic clinic, biologic și ecocardiografic conform protocolului studiului, timpul mediu de urmărire fiind de $23 \pm 14,7$ luni. Pacienții urmăriți au aparținut următoarelor subtipuri de HTP: HTPAi (10 pacienți), HTPA asociată bolilor de țesut conjunctiv (6 pacienți), HTPA asociată bolilor cardiace congenitale (16 pacienți), HTPTE (5 pacienți) și HTP de alte etiologii (5 pacienți).

II.4.2.2.1. Modificarea parametrilor de funcție ventriculară dreaptă la pacienții cu HTP pe parcursul urmăririi

Variația parametrilor de funcție VD la pacienții cu HTP pe parcursul urmăririi este prezentată în *Tabelul II.24*.

Tabelul II.24. Modificarea parametrilor de funcție ventriculară dreaptă la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Parametru	Evaluarea inițială	Evaluarea finală	Valoarea <i>p</i>
TAPSE (mm)	$17,9 \pm 3$	$17,9 \pm 3,6$	0,99
S'-VD (cm/s)	$11 \pm 2,1$	$10,8 \pm 2,6$	0,36
RMAVD (%)	$34 \pm 9,1$	$32 \pm 8,9$	0,16
Accelerarea izovolumică (m/s^2)	$2,2 \pm 1$	$2 \pm 0,8$	0,36
Strain VD 6 segmente (%)	$-14,1 \pm 5$	$-14,8 \pm 4,7$	0,31
Strain VD 3 segmente (%)	$-15,9 \pm 6,1$	$-17 \pm 6,2$	0,32
Indice Tei	$0,66 \pm 0,18$	$0,72 \pm 0,38$	0,30
Indice I/H	$0,31 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,14$	0,94
e'-VD (cm/s)	$10,1 \pm 3,1$	$9,9 \pm 2,7$	0,67

RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; VD = ventricul drept

Parametrii de funcție VD la pacienții cu HTP au prezentat modificări nesemnificative statistic în medie pe parcursul urmăririi. O parte dintre parametrii de funcție VD s-au alterat, câțiva s-au păstrat practic nemodificați, iar alții s-au îmbunătățit pe parcursul urmăririi, fără ca vreuna din

aceste modificări să treacă de pragul semnificației statistice.

Comparația variației parametrilor de funcție VD la pacienții care au decedat față de ceilalți pacienți cu HTP este prezentată sintetic în *Tabelul II.25*.

Tabelul II.25. Diferențele dintre parametrii finali de funcție ventriculară dreaptă și cei inițiali la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP)

Parametru	Pacienți decedați	Pacienți supraviețuitori	<i>p</i>
Δ TAPSE (mm)	$-1,9 \pm 2,8$	$0,4 \pm 2,8$	0,06
Δ S'-VD (cm/s)	$-1 \pm 1,9$	$-0,1 \pm 1,8$	0,24
Δ RMAVD (%)	$-5,3 \pm 8$	$-0,93 \pm 7,3$	0,16
Δ AIV (m/s^2)	$-0,1 \pm 0,5$	$-0,1 \pm 0,9$	0,99
Δ Strain VD 6 segmente (%)	$2,06 \pm 3,1$	$-1,2 \pm 4$	0,048
Δ Strain VD 3 segmente (%)	$3,6 \pm 3,7$	$-2,2 \pm 5,9$	0,02
Δ Indice Tei	$0,45 \pm 0,61$	$-0,01 \pm 0,22$	0,12
Δ Indice I/H	$0,12 \pm 0,23$	$-0,02 \pm 0,11$	0,19

AIV = accelerare izovolumică; Δ = diferență dintre evaluarea finală și cea inițială; RMAVD = rată de modificare a ariei ventriculului drept; VD = ventricul drept

Parametrii de deformare miocardică VD s-au alterat la pacienții care au decedat și s-au îmbunătățit în medie la ceilalți pacienți, astfel: strainul VD 6 segmente a scăzut în modul la pacienții care au decedat cu $2,06 \pm 3,1\%$, în timp ce la ceilalți pacienți a crescut în modul cu $1,2 \pm 4\%$, cu o valoare a *p* pentru comparația dintre grupuri de 0,048, iar strainul VD a cunoscut o evoluție similară, scăzând în modul pentru primul grup cu $3,6 \pm 3,7\%$, în timp ce al doilea grup a înregistrat o creștere în modul de $2,2 \pm 5,9\%$, valoarea *p* pentru comparația între grupuri fiind de 0,02.

În concluzie, se constată că, în comparația dintre pacienții care au decedat cu ceilalți pacienți cu HTP, parametrii de funcție VD s-au alterat mai puțin sau chiar s-au îmbunătățit la cel de-al doilea grup comparativ cu primul, diferențele dintre grupuri fiind însă semnificative statistic doar pentru parametrii de deformare miocardică.

II.4.2.2.2. Modificarea dimensiunilor AP și a parametrilor de rigiditate pulmonară la pacienții cu HTP pe parcursul urmăririi

Variația dimensiunilor AP și a parametrilor de rigiditate pulmonară la pacienții cu HTP pe parcursul urmăririi este prezentată în *Tabelul II.26*.

Dimensiunile AP au crescut pe parcursul urmăririi în diametrul transversal (35 ± 7 față de $33 \pm 6,7$ mm), diferența fiind înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$), păstrându-se aproape nemodificate în diametrul longitudinal ($56 \pm 9,8$ la ultima față de 55 ± 10 mm la prima evaluare, cu o valoare a *p*

de 0,30.

Dintre parametrii de rigiditate pulmonară, capacitanța, capacitanța indexată, precum și complianța AP au scăzut nesemnificativ statistic. Astfel, capacitanța pulmonară a scăzut de la $1,39 \pm 0,82$ la $1,29 \pm 0,67$ mL/mmHg, $p = 0,39$, pe când capacitanța pulmonară indexată a scăzut de la $0,84 \pm 0,49$ la prima până la $0,78 \pm 0,40$ mL/(mmHg*m²) la ultima evaluare, $p = 0,38$. De asemenea, complianța AP a scăzut nesemnificativ ($p = 0,11$), de la $2,1 \pm 1,3$ la prima examinare la $1,8 \pm 1,3$ mm²/mmHg la ultima evaluare.

Ceilalți parametri de rigiditate pulmonară au cunoscut alterări semnificative statistic pe parcursul urmăririi. Astfel, pulsilitatea AP a scăzut de la $13,8 \pm 6,6$ la $11 \pm 6,9\%$, valoarea p a diferenței fiind de 0,04. De asemenea, complianța dinamică AP a scăzut de la $7,4 \pm 4$ mmHg⁻¹ la prima evaluare la $5,7 \pm 3,6$ mmHg⁻¹ la ultima examinare, $p = 0,03$. În mod similar, distensibilitatea AP a scăzut de la $0,25 \pm 0,14$ la $0,18 \pm 0,12$ mmHg⁻¹, valoarea p fiind de 0,02 pentru această diferență. De asemenea, strainul AP a scăzut de la $6,6 \pm 3,1$ la prima la $5,3 \pm 3,2\%$ la ultima evaluare, $p = 0,04$.

Tabelul II.26. Modificarea dimensiunilor arterei pulmonare (AP) și a parametrilor de rigiditate pulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară

Parametru	Evaluarea inițială	Evaluarea finală	Valoarea p
DTDAP (mm)	33 ± 6,7	35 ± 7	<0,001
DLDAP (mm)	55 ± 10	56 ± 9,8	0,30
Capacitanță pulm. (mL/mmHg)	1,39 ± 0,82	1,29 ± 0,67	0,39
Capacitanță pulm./SC (mL/(mmHg*m²))	0,84 ± 0,49	0,78 ± 0,40	0,38
Pulsatilitatea AP (%)	13,8 ± 6,6	11 ± 6,9	0,04
Complianță AP (mm²/mmHg)	2,1 ± 1,3	1,8 ± 1,3	0,11
Complianță dinamică AP (mmHg⁻¹)	7,4 ± 4	5,7 ± 3,6	0,03
Distensibilitate AP (mmHg⁻¹)	0,25 ± 0,14	0,18 ± 0,12	0,02
Modul elastic AP (mmHg)	548 ± 329	942 ± 810	0,004
Index β AP	9,6 ± 5,9	15,7 ± 15	0,01
Strain AP (%)	6,6 ± 3,1	5,3 ± 3,2	0,04

DLDAP = diametru longitudinal telediastolic al arterei pulmonare; DTDAP = diametru transversal telediastolic al arterei pulmonare; pulm. = pulmonară; SC = suprafață corporală

Modulul elastic AP și indexul beta au cunoscut de asemenea alterări semnificative statistic pe parcursul urmăririi, valorile lor crescând de la prima la ultima evaluare. Astfel, modulul elastic

AP a crescut de la 548 ± 329 la 942 ± 810 mmHg, $p = 0,004$, iar indexul β AP a crescut de la $9,6 \pm 5,9$ la prima evaluare până la $15,7 \pm 15$ la ultima evaluare, $p = 0,01$.

Sintetizând, dimensiunile AP au crescut și parametrii de rigiditate AP s-au alterat suplimentar pe parcursul urmăririi, majoritatea modificărilor atingând pragul semnificației statistice.

II.4.2.2.3. Parametri corelați cu decesul

Pe parcursul urmăririi, dintre cei 47 pacienți evaluați inițial, 7 pacienți (15%) au murit prin insuficiență cardiacă dreaptă refractară la tratament, fără a fi disponibil transplantul pulmonar în timp util.

Parametrii de la evaluarea inițială corelați cu decesul sunt prezentați sintetic în *Tabelul II.27*.

Parametrii clinici de la evaluarea inițială nu au fost corelați cu decesul. Dintre parametrii biologici, peptidul natriuretic cerebral transformat logaritmic s-a apropiat de limita semnificației statistice, cu o valoare a p de 0,09, având valori mai mari ($5,71 \pm 1,07$) la pacienții care au decedat comparativ cu restul pacienților cu HTP ($4,61 \pm 1,58$). Dintre parametrii de morfologie a cordului drept, ariile ventriculului drept au fost corelate cu decesul astfel: ATDVDi a fost semnificativ mai mare la pacienții care au decedat ($19,6 \pm 6,6$ cm²/m²) față de restul pacienților cu HTP ($15,2 \pm 4,3$ cm²/m²), cu o valoare a p de 0,03, iar ATSVDi a fost mai mare la primul grup față de al doilea ($15,1 \pm 4,3$ față de $9,8 \pm 3,4$ cm²/m², cu o valoare a p de 0,06, aproape de limita semnificației statistice.

Majoritatea parametrilor de funcție VD au fost semnificativ mai alterați la evaluarea inițială la pacienții care au decedat pe parcursul urmăririi comparativ cu ceilalți pacienți. Astfel, TAPSE a avut valori de $15,4 \pm 3,3$ mm la primul grup față de $18,3 \pm 2,8$ mm la al doilea grup, $p = 0,02$. De asemenea, S'-VD a fost semnificativ mai mic la pacienții care au decedat ($8,9 \pm 2,2$ cm/s) față de ceilalți pacienți ($11,5 \pm 1,8$ cm/s), cu o valoare a p de 0,002. O altă diferență înalt semnificativă statistic a fost înregistrată pentru RMAVD, care a prezentat valori net mai scăzute la primul grup ($25 \pm 9,7\%$) față de cel de-al doilea grup ($36 \pm 8\%$), $p = 0,003$. AIV a avut de asemenea valori semnificativ mai mici la pacienții care au decedat ($1,4 \pm 0,7$) față de ceilalți pacienți ($2,3 \pm 1$ m/s²). De asemenea, parametrii de deformare miocardică au fost semnificativ diferiți între cele două grupuri, după cum urmează: strainul VD 6 segmente a avut valori mai alterate la pacienții care au decedat ($-9,9 \pm 4,3\%$) față de ceilalți pacienți ($-14,9 \pm 4,7\%$), $p = 0,01$, iar strainul VD 3 segmente a avut de asemenea valori mai scăzute la primul grup ($-12,1 \pm 5\%$) față de cel de-al doilea grup ($-17,3 \pm 6\%$), cu o valoare a p de 0,04. O altă diferență înalt semnificativă statistic între grupuri s-a înregistrat pentru e'-VD, cu valori de $7,5 \pm 1$ cm/s pentru pacienții care au decedat comparativ cu $10,6 \pm 3$ cm/s pentru ceilalți pacienți, $p < 0,001$.

Tabelul II.27. Parametri de la evaluarea inițială corelați cu decesul la pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP)

Parametru	Pacienți decedați	Pacienți supraviețuitori	<i>p</i>
LnBNP	5,71 ± 1,07	4,61 ± 1,58	0,09
ATDVDi (cm²/m²)	19,6 ± 6,6	15,2 ± 4,3	0,03
ATSVDi (cm²/m²)	15,1 ± 4,3	9,8 ± 3,4	0,06
TAPSE (mm)	15,4 ± 3,3	18,3 ± 2,8	0,02
S'-VD (cm/s)	8,9 ± 2,2	11,5 ± 1,8	0,002
RMAVD (%)	25 ± 9,7	36 ± 8	0,003
AIV (m/s²)	1,4 ± 0,7	2,3 ± 1	0,04
Strain VD 6 segmente (%)	-9,9 ± 4,3	-14,9 ± 4,7	0,01
Strain VD 3 segmente (%)	-12,1 ± 5	-17,3 ± 6	0,04
e'-VD (cm/s)	7,5 ± 1	10,6 ± 3	<0,001
Capacitanță pulm./SC (mL/(mmHg*m²))	0,54 ± 0,2	0,90 ± 0,5	0,006
Indice de excentricitate diastolic	1,62 ± 0,31	1,4 ± 0,27	0,04
VTDVSi (mL/m²)	30,7 ± 21,3	44,7 ± 17,4	0,07
VTSVSi (mL/m²)	11,9 ± 8,1	17,7 ± 7,9	0,08
S'sept (cm/s)	5,7 ± 0,55	7 ± 1,5	0,04
IVT_TEVS (cm)	16 ± 4,4	19,5 ± 3,8	0,04

AIV = accelerare izovolumică; ATDVDi = arie telediastolică indexată a ventriculului drept; ATSVDi = arie telesistolică indexată a ventriculului drept; BNP = peptidul natriuretic cerebral; IVT_TEVS = integrala viteză-timp la nivelul tractului de eiecție al ventriculului stâng; RMAVD = rata de modificare a ariei ventriculului drept; SC = suprafața corporală; VD = ventriculul drept; VTDVSi = volum telediastolic indexat al ventriculului stâng; VTSVSi = volum telesistolic indexat al ventriculului stâng

Dintre parametrii de rigiditate pulmonară, capacitanța pulmonară indexată la SC a fost semnificativ alterată la pacienții care au decedat ($0,54 \pm 0,2$) față de ceilalți pacienți ($0,90 \pm 0,5$ mL/(mmHg*m²)), cu o valoare a *p* de 0,006.

Dintre parametrii hemodinamici, atât cei obținuți invaziv prin CCD, cât și cei determinați ecografic, nu s-a corelat niciunul semnificativ cu decesul.

Dintre datele de funcție VS și de interdependență ventriculară, mai mulți parametri s-au corelat cu decesul. Astfel, indicele de excentricitate diastolic a fost semnificativ crescut la pacienții care au decedat ($1,62 \pm 0,31$) față de ceilalți pacienți ($1,4 \pm 0,27$), *p* = 0,04. Rolul impactului VD

asupra VS este arătat și de corelația aproape de semnificația statistică dintre volumele ventriculare stângi și deces, acestea fiind mai scăzute la pacienții care au decedat față de ceilalți pacienți (VTDVSi $30,7 \pm 21,3$ față de $44,7 \pm 17,4$ mL/m², $p = 0,07$ și VTSVSi $11,9 \pm 8,1$ față de $17,7 \pm 7,9$ mL/m², $p = 0,08$). De asemenea, viteza tisulară sistolică de la nivelul septului interventricular, alt marker al interdependenței ventriculare a avut valori de $5,7 \pm 0,55$ cm/s la primul grup față de $7 \pm 1,5$ cm/s la al doilea grup, cu o valoare a p de 0,04. Ultimul parametru care a demonstrat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri a fost integrala viteză timp de la nivelul tractului de ejeție al ventriculului stâng (IVT_TEVS), un parametru utilizat în calculul ecografic al debitului cardiac stâng, care a avut valori semnificativ mai mici la pacienții care au decedat ($16 \pm 4,4$ cm) față de ceilalți pacienți ($19,5 \pm 3,8$ cm), cu o valoare a p de 0,04.

Din subgrupul de 32 pacienți la care a fost disponibilă o examinare ecocardiografică tridimensională centrată pe VD, 4 pacienți (12,5%) au decedat de cauză cardiacă pe parcursul urmăririi. La aceștia, dintre parametrii obținuți prin ecocardiografia tridimensională s-a corelat cu decesul FEVD. Astfel, la pacienții care au decedat FEVD a avut valori de $27,5 \pm 9,5$, iar la ceilalți pacienți valorile au fost de $40 \pm 6,8\%$, cu o valoare p a diferenței dintre grupuri de 0,003, înalt semnificativă statistic (*Figura II.15*).

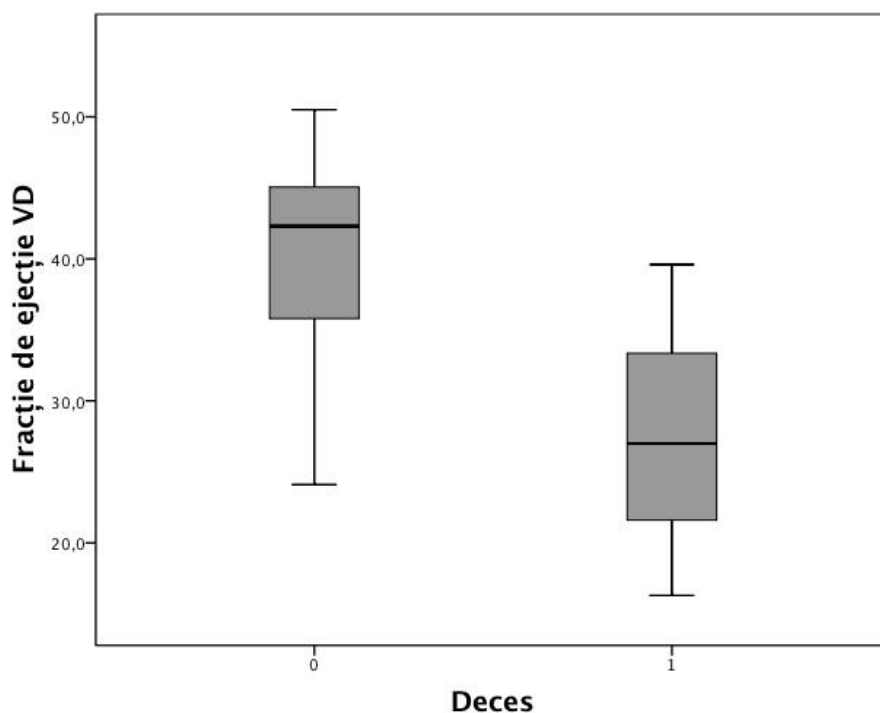


Figura II.15. Reprezentare grafică a fracției de ejeție a ventriculului drept (VD) la pacienții care au decedat comparativ cu pacienții supraviețuitori, $p = 0,003$.

În concluzie, rigiditatea pulmonară crescută prezice decesul de cauză cardiacă la pacienții cu HTP. De asemenea, dimensiunile VD și parametrii de funcție sistolică și diastolică VD au rol predictor pentru decesul de cauză cardiacă la pacienții cu HTP. Mai mult decât atât, indicele de

excentricitate diastolic, ca parametru de interdependență ventriculară și funcția sistolică longitudinală septală au rol prognostic, corelându-se cu decesul de cauză cardiacă în HTP.

II.5. Discuții

II.5.1. Analiza remodelării ventriculare drepte în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

II.5.1.1. Adaptarea ventriculului drept la suprasarcina de presiune

Deși VD se adaptează cu mai mare dificultate la suprasarcina de presiune decât la cea de volum, evoluția (mal)adaptării VD în cazul creșterii postsarcinii ce duce la insuficiență ventriculară dreaptă și în final la deces este diferită în funcție de etiologie, fiind semnificativ întârziată în cazul cardiopatiilor congenitale, cum ar fi stenoza pulmonară sau SE.

În studiul de față am evaluat mai multe etiologii de HTP, comparând parametrii morfologici și funcționali ai VD la același grad al suprasarcinii de presiune. Diferențele de remodelare evidențiate în acest studiu au constatat într-o hipertrofie VD mai importantă asociată cu unii parametri de funcție VD superiori (RMAVD și strainul de VD 3 segmente) în cazul SE comparativ cu celelalte etiologii (142).

Faptul că diferențele de funcție VD nu au fost evidențiate de toți parametrii în egală măsură este probabil o urmare a diferențelor dintre parametrii evaluați. În ceea ce privește funcția longitudinală VD, deși atât TAPSE, S'-VD și strainul de VD 3 segmente sunt o măsură a acesteia, primii doi parametri sunt mai influențați de mișcarea globală a cordului, cum a fost arătat într-un articol al grupului nostru (164). În plus, această mișcare globală a cordului este amplificată în cazul unei disfuncții severe de VD, care duce la o mișcare de "rocking apical". Strainul de VD 3 segmente în schimb este o măsură mai fidelă a performanței ventriculare intrinseci, independent de mișcarea globală a cordului și de tracțiunea de la segmentele adiacente, astfel încât interpretăm rezultatele acestui studiu ca fiind o expresie a unui real avantaj contractil al pacienților cu SE față de cei cu HTPAi și cei cu HTPTE.

II.5.1.2. Ventriculul drept în sindromul Eisenmenger

VD în SE are mai multe aspecte specifice ce au fost postulate ca explicații ale supraviețuirii crescute ale acestor pacienți comparativ cu alte tipuri de HTP (250). Defectele pre-tricuspidă care pot duce la SE mai târziu în cursul vieții au un VD care s-a adaptat multă vreme la circulație pulmonară normală, cu impedanță scăzută. De aceea, cea mai reprezentativă formă de adaptare a VD în SE este considerată cea din defectele post-tricuspidă, în care hipertrofia VD fetală este menținută pe tot parcursul vieții (144). Și în cazul studiului nostru, RMAVD a prezentat o valoare semnificativ mai bună la pacienții cu defecte septale ventriculare față de cei cu defecte septale atriale ($47,8 \pm 8\%$ față de $33,9 \pm 5,5\%$, $p = 0,03$). Când HTP semnificativă este prezentă încă din viața fetală, VD păstrează "fenotipul fetal", cu grosimea peretelui liber VD similară cu cea a VS pe tot parcursul

vieții, cu o relație lineară între masa VD și masa VS, ceea ce poate explica adaptarea superioară a VD la suprasarcina de presiune, printr-o funcție sistolică superioară cu stres parietal scăzut. Mai mult, în acest context s-a demonstrat egalizarea presiunilor între cei doi ventriculi, cu o corelație strânsă între ariile telediastolice VD și VS, astfel încât VD și VS acționează ca o entitate unică pe parcursul întregului ciclu cardiac.

De asemenea, prezența șuntului în SE ar putea fi un alt aspect legat de capacitatea funcțională superioară și de evoluția mai bună a pacienților cu SE. S-a observat că pacienții cu HTPAi și foramen ovale patent au o evoluție semnificativ mai bună în comparație cu cei fără foramen ovale patent. Aceste date au dus la conceperea unei măsuri paliative la pacienții cu HTP severă care constă în crearea unui șunt la nivelul septului interatrial, care duce la o scădere imediată a presiunii telediastolice VD și la o creștere a debitului cardiac, cu o îmbunătățire funcțională semnificativă consecutivă, în ciuda scăderii asociate în saturația de O₂ la nivel arterial sistemic.

În timp ce VD cu grosime normală are 2 straturi de fibre miocardice, cu predominanța fibrelor longitudinale subendocardice, s-a demonstrat într-un studiu anatomopatologic că pacienții cu tetralogie Fallot au un strat semnificativ mijlociu de fibre circumferențiale, similar structurii VS. Acesta ar putea fi alt aspect morfologic la baza adaptării VD în boala cardiacă congenitală. Studii ecocardiografice ale VD sistemic la pacienți cu transpoziție de mari vase operați cu switch arterial au demonstrat deformare circumferențială și radială crescută, similar cu VS normal; în plus, în analiză multivariabilă deformarea transversă de VD a reieșit drept cel mai bun predictor al capacității de efort. În studiul nostru am arătat că pacienții cu SE au o grosime de perete liber VD semnificativ mai mare, iar RMAVD mai puțin scăzută la pacienții cu SE comparativ cu pacienții cu HTP, aceasta din urmă fiind un parametru care combină funcția longitudinală și transversă VD. Aceste rezultate sugerează funcție transversă superioară la pacienții cu SE care ar putea contribui la funcția sistolică superioară în acest grup. Un studiu ecografic recent confirmă această concluzie, arătând că funcția de ax scurt a VD este similară pentru pacienții cu SE și normalii din grupul de control și semnificativ mai bună decât a celorlalți pacienți cu HTPA. Alte studii bazate pe imagistică RM au arătat de asemenea importanța scurtării transverse alterate la pacienții cu HTP, cu o corelare mai bună a FEVD cu scurtarea transversă decât cu cea longitudinală. Într-un studiu de urmărire a pacienților cu HTPA timp de 5 ani, cei care nu au supraviețuit au fost preziși de RMAVD și scurtare transversă alterate în timpul primului an, în timp ce scurtarea longitudinală a rămas stabilă în timpul primului an și pentru supraviețuitori, și pentru cei care au decedat ulterior. Autorii au concluzionat că declinul funcției longitudinale în HTP atinge o limită inferioară dincolo de care doar declinul scurtării circumferențiale datorate deplasării progresive spre stânga a septului interventricular mai contribuie la alterarea funcției VD cu implicații prognostice la pacienții cu HTPA.

II.5.1.3. Ventriculul drept în hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică și în hipertensiunea pulmonară tromboembolică

HTPAi și HTPTE sunt entități clinice cu anumite caracteristici comune. Deși patogenia lor este diferită, ambele boli apar de obicei în cursul vieții adulte, după ce VD s-a adaptat la circulația pulmonară normală, cu rezistențe scăzute. Mai mult decât atât, modificările fiziopatologice din circulația pulmonară distală sunt similare la cele două entități clinice, iar prognosticul este similar. Din aceste motive, este posibil ca și performanța VD să fie similară în aceste două entități diferite, așa cum s-a observat și în studiul nostru. Cu toate acestea, a existat o tendință spre disfuncție VD mai accentuată la pacienții cu HTPTE față de cei cu HTPAi, chiar dacă presiunile pulmonare au tins să fie inferioare la pacienții cu HTPTE, ambele diferențe fiind însă nesemnificative statistic. Este posibil ca numărul mic de pacienți din ambele subgrupuri să fi condus la lipsa semnificației statistice a diferențelor de funcție VD observate.

II.5.2. Analiza parametrilor de rigiditate pulmonară și aortică, a funcției ventriculare drepte și a cuplării ventriculo-arteriale la pacienți cu hipertensiune pulmonară

II.5.2.1. Ventriculul drept și suprasarcina de presiune fixă și pulsatilă

În acest substudiu au fost analizate corelațiile parametrilor de funcție VD cu datele de suprasarcină de presiune, atât fixă, reprezentată de presiunile și rezistențele pulmonare, cât și pulsatilă, prin proprietățile elastice ale arborelui arterial pulmonar. Aceste corelații s-au dovedit a fi în general mai puternice cu parametrii de rigiditate pulmonară decât cu cei de suprasarcină fixă de presiune, în concordanță cu unele date recente din literatură. Astfel, doar câțiva parametri de funcție VD s-au corelat cu presiunile pulmonare, cu corelații slabe (r între -0,38 și 0,37), doar TAPSE prezentând o corelație moderată cu PAPs determinată invaziv, cu $r = -0,52$ și $p = 0,001$. Pe de altă parte, FEVD evaluată prin ecocardiografie tridimensională a demonstrat o corelație medie-puternică cu RVP, cu $r = -0,59$, $p = 0,001$.

În ceea ce privește corelațiile datelor de funcție VD cu cele de rigiditate pulmonară, capacitanța pulmonară și capacitanța indexată la SC sunt parametrii care s-au corelat cel mai puternic cu datele de funcție VD. Acești parametri s-au corelat semnificativ cu aproape toți parametrii de funcție sistolică VD, cu excepția AIV, fără a se corela însă cu parametrii de funcție globală VD, indicii Tei și I/H, și nici cu parametrul de funcție diastolică VD e'-VD. Capacitanța pulmonară și capacitanța pulmonară indexată la SC au prezentat corelații moderate cu TAPSE ($r = 0,53$ pentru ambele capacitante) și S'-VD ($r = 0,50$ pentru ambele capacitante, $p < 0,001$ pentru cele 4 corelații). De asemenea, capacitanța pulmonară a avut o corelație bună cu RMAVD ($r = 0,62$), cu strainul VD 6 segmente ($r = -0,60$) și cu strainul VD 3 segmente ($r = -0,60$), $p < 0,001$ pentru toate corelațiile. În mod similar, capacitanța pulmonară indexată la SC a demonstrat corelații puternice cu RMAVD ($r = 0,66$), strainul VD 6 segmente ($r = -0,63$) și strainul VD 3 segmente ($r = -0,63$), $p < 0,001$ pentru toate corelațiile.

De asemenea, FEVD s-a corelat semnificativ cu aproape toți parametrii de rigiditate pulmonară, cu excepția modulului elastic și a indexului β . Corelațiile au fost în general moderate, iar cea mai puternică corelație a fost cea dintre FEVD și capacitanța pulmonară indexată la SC, cu $r = 0,55$, corelație înalt semnificativă statistic, cu $p = 0,002$.

Aceste date sunt concordante cu cele din literatură. Un studiu efectuat cu ajutorul imagisticii nucleare a demonstrat o valoare predictivă a capacitantei pulmonare pentru FEVD, cu care s-a corelat independent la pacienți cu HTP confirmată invaziv. Autorii studiului au concluzionat un impact al parametrilor de rigiditate AP asupra lucrului indexat al VD de 1,2 până la de 18 ori mai puternic decât al RVP indexate, demonstrând semnificația proprietăților elastice ale AP în

economia lucrului generat de VD. Mai mult decât atât, autorii studiului au demonstrat asocieri semnificative și între parametrii de rigiditate AP și gradul de dilatare și de hipertrofie VD în HTP, rezultat care nu a fost replicat în studiul de față, posibil din cauza populației mai restrânse de pacienți.

Un alt studiu efectuat pe pacienți cu defect septal interatrial cu șunt stânga-dreapta, cu evaluări invazive ale presiunilor și rezistențelor pulmonare, a demonstrat o asociere semnificativă între parametrii de rigiditate pulmonară și indicele Tei. Această corelare a fost moderată, cu un indice de corelație de 0,53, pe când severitatea HTP nu a fost asociată cu acest parametru de funcție VD. Mai mult decât atât, parametrii de funcție VD nu au fost influențați de raportul de debite în acest studiu, accentuând astfel importanța proprietăților intrinseci ale arborelui pulmonar la această categorie de pacienți.

II.5.2.2. Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă și parametrii de funcție VD la pacienții cu HTP

În studiul de față, cuplarea ventriculo-arterială dreaptă evaluată cu ajutorul ecocardiografiei tridimensionale prin raportul Ea/Emax s-a corelat puternic sau foarte puternic cu parametrii de funcție VD sistolică sau globală evaluați prin ecocardiografie bidimensională, cu excepția AIV, cu care s-a corelat moderat. Astfel, dintre parametrii de funcție sistolică VD, Ea/Emax s-a corelat cel mai puternic cu parametrii de deformare miocardică VD, astfel: cu strainul VD 6 segmente cu $r = 0,78$ și cu strainul VD 3 segmente cu $r = 0,80$, ambele corelații înalt semnificative statistic, cu $p < 0,001$. De asemenea, Ea/Emax s-a corelat puternic și cu TAPSE, cu $r = -0,75$, cu S'-VD, cu $r = -0,61$ și cu RMAVD, cu $r = -0,74$, toate corelațiile înalt semnificative statistic, cu $p < 0,001$. Tot corelații puternice a prezentat Ea/Emax și cu parametrii de funcție globală VD, astfel: cu indicele Tei, cu $r = 0,75$ și cu indicele I/H, cu $r = 0,68$, aceste corelații având de asemenea $p < 0,001$.

Acești coeficienți de corelație foarte înalți între parametrul de cuplare ventriculo-arterială și parametrii de funcție VD pun problema dacă evaluarea cuplării se centrează mai mult pe partea de funcție VD decât pe cea de suprasarcină de presiune sau dacă nu cumva parametrii de funcție VD sunt mai mult o măsură a cuplării ventriculo-arteriale decât a contractilității intrinseci VD la pacienții cu HTP. Datele din acest studiu împreună cu datele din literatură sugerează mai mult a doua variantă ca răspuns la această dilemă.

Un prim argument este reprezentat de faptul că parametrul de cuplare ventriculo-arterială dreaptă s-a corelat semnificativ atât cu datele de suprasarcină fixă de presiune, cât și cu cele de suprasarcină pulsatilă reprezentată de parametrii de rigiditate AP. Astfel, Ea/Emax s-a corelat puternic cu RVP, cu $r = 0,66$ și $p < 0,001$. Mai mult decât atât, cuplarea ventriculo-arterială dreaptă s-a corelat semnificativ cu aproape toți parametrii de rigiditate pulmonară, demonstrând astfel dependența sa de postsarcina pulsatilă VD, pe lângă dependența de postsarcina fixă demonstrată anterior prin corelația cu RVP. Singurii parametri care nu s-au corelat semnificativ cu raportul

Ea/Emax au fost modulul elastic AP și indexul β AP. Corelațiile cuplării ventriculo-arteriale drepte cu parametrii de rigiditate pulmonară au fost în general moderate, cea mai puternică corelație demonstrând-o capacitanța pulmonară indexată la SC, cu $r = -0,49$, corelație înalt semnificativă statistic, cu o valoare a p de 0,007. Astfel, se dovedește faptul că Ea/Emax integrează, pe lângă datele de funcție VD, și pe cele legate de postsarcina fixă și pulsatilă VD.

Un al doilea argument este dat de un studiu din literatură, care a utilizat un model porc de suprasarcină de presiune VD, similar HTPTE, prin ligatura arterei pulmonare stângi și embolizarea succesivă a ramurilor lobare inferioare drepte. În acest studiu, s-au făcut evaluări invazive succesive ale Emax prin curbe presiune-volum, standardul de aur în evaluarea contractilității ventriculare. De asemenea, cu ajutorul acestor curbe a fost evaluată și Ea și a fost calculat raportul Emax/Ea ca parametru de cuplare ventriculo-arterială dreaptă, raport invers decât cel evaluat în substudiul acestei teze de doctorat. În cazul raportului Emax/Ea, valorile sunt crescătoare cu creșterea eficienței cuplării ventriculo-arteriale. În acest model experimental, subiecții au avut o funcție VD compensată, având în vedere faptul că DC nu a scăzut semnificativ în evoluție. Mai mult decât atât, Emax a crescut pe parcursul urmăririi după inducerea HTP, fapt care nu a fost reflectat de parametrii ecocardiografici de funcție VD utilizați. Dimpotrivă, TAPSE, S'-VD, RMAVD, AIV și indicele Tei s-au deteriorat în evoluție, demonstrând o corelație inversă cu Emax. În schimb, raportul Emax/Ea s-a deteriorat și el și s-a corelat semnificativ în mod direct cu toți parametrii de funcție VD. Astfel, creșterea contractilității ventriculare nu a fost suficientă pentru a compensa creșterea postsarcinii și a condus la decuplare ventriculo-arterială. Este posibil astfel ca rolul prognostic important al parametrilor de funcție VD în HTP să fie de fapt rolul prognostic al cuplării ventriculo-arteriale la acești pacienți. Cea mai puternică corelație a fost demonstrată între Emax/Ea și RMAVD, parametru cunoscut pentru rolul său prognostic, fiind singurul parametru corelat independent cu prognosticul la pacienți cu HTP tratați cu medicație vasodilatatoare specifică.

Astfel, este posibil ca în contextul suprasarcinii de presiune VD, parametrii de funcție VD să fie puternic influențați de postsarcina crescută, devenind astfel mai degrabă măsuri ale cuplării ventriculo-arteriale drepte decât ale contractilității intrinseci VD.

II.5.2.3. Rigiditatea aortică în hipertensiunea pulmonară

În acest substudiu, rigiditatea aortică a fost crescută la pacienții cu HTP comparativ cu subiecții normali. Astfel, strainul aortic a fost semnificativ diferit între pacienții cu HTP ($6,9 \pm 3,7\%$) și subiecții normali ($10 \pm 4,7\%$), $p = 0,005$. De asemenea, modulul elastic aortic a avut valori de $8,7 \pm 6,3$ la pacienții cu HTP comparativ cu $5,7 \pm 3,1$ mmHg⁻¹ la grupul control, $p = 0,02$. Indexul β aortic a fost de asemenea semnificativ alterat la pacienții cu HTP ($10,2 \pm 7$) față de subiecții normali ($6,1 \pm 3,3$), $p = 0,005$.

Substratul acestor modificări ale proprietăților elastice sistemice în HTP este insuficient

studiat. Există dovezi legate de disfuncția endotelială sistemică la pacienți adulți cu HTPA, evaluată prin dilatația mediată de flux a arterei brahiale. Cu toate acestea, având în vedere vârsta și comorbiditățile pacienților adulți cu HTP, este dificil să fie excluse cauze cunoscute de disfuncție endotelială sistemică, reprezentate de factorii tradiționali de risc cardiovascular, cum ar fi ateroscleroza, diabetul, hipertensiunea arterială, dislipidemia. Un studiu recent a demonstrat însă disfuncție endotelială sistemică pe o populație pediatrică cu HTPAi, utilizând aceeași metodă a dilatației mediate de flux, dependentă de NO. La această populație comorbiditățile amintite sunt excepționale, astfel încât afectarea funcției endoteliale sistemice la acești pacienți este interpretată drept o dovadă a unei panvasculopatii în HTP. Mai mult decât atât, în studiul menționat a existat o corelație semnificativă între disfuncția endotelială sistemică și estimarea ecografică a severității HTP, utilizând viteza maximă a regurgitării tricuspidiene. Și în cazul substudiului nostru, a existat o corelație între datele de rigiditate aortică și PAPs estimată ecografic. Astfel, modulul elastic aortic și indexul β aortic s-au corelat slab cu PAPs ($r = 0,36$, $p = 0,03$, respectiv $r = 0,38$, $p = 0,02$), iar strainul aortic a prezentat o corelație aproape de limita semnificației statistice, cu $r = -0,31$, $p = 0,7$. Din aceste date rezultă că este posibil ca disfuncția endotelială sistemică să reprezinte una dintre cauzele alterării proprietăților elastice sistemice la pacienții cu HTP, rigiditatea aortică fiind corelată cu severitatea bolii.

O altă modificare a vasculaturii sistemice în HTP a fost demonstrată în HTPTE pe preparate anatomopatologice la pacienți cu boală inoperabilă sau cu HTP persistentă după endarterectomie. La acești pacienți s-a observat o remodelare a vaselor bronșice, cu dilatare și hipertrofie importantă. Impactul acestor modificări asupra proprietăților elastice aortice este însă necunoscut.

Rigiditatea aortică crescută în HTP, corelată cu severitatea bolii reprezintă un rezultat original al studiului de față. Substratul fiziopatologic, precum și implicațiile clinice ale acestei modificări necesită studii ulterioare.

II.5.2.4. Rolul prognostic al rigidității pulmonare

În studiul de față, rigiditatea pulmonară evaluată prin capacitanța pulmonară indexată la SC, parametru al rigidității pulmonare globale, a demonstrat rol prognostic la pacienții cu HTP, fiind corelată semnificativ cu decesul. Astfel, capacitanța pulmonară indexată la SC a fost semnificativ alterată la pacienții care au decedat ($0,54 \pm 0,2$) față de ceilalți pacienți ($0,90 \pm 0,5$ mL/(mmHg*m²)), cu o valoare a p de 0,006.

Aceste date sunt similare cu cele din literatură. Un studiu care a cuprins o populație selecționată de HTPAi a demonstrat că același parametru de rigiditate ca cel din substudiul de față, capacitanța pulmonară, a fost cel mai puternic predictor al mortalității în analiză univariată. Mai mult decât atât, în analiză multivariabilă acest parametru a rămas singurul factor independent corelat cu decesul, spre deosebire de parametrii clinici sau hemodinamici care nu au rămas în modelul final.

Un alt studiu, care a folosit ecografie intravasculară pentru a vizualiza arterele pulmonare distale la pacienți cu HTPAi, a demonstrat că pulsatilitatea scăzută și modulul elastic crescut la acest nivel sunt predictori ai mortalității pe parcursul urmăririi. Un alt studiu efectuat pe pacienți cu HTPA a demonstrat că pulsatilitatea AP a fost un predictor al decesului mai bun decât TM6M, RVP sau presiunea din atriul drept.

Studiul de față aduce ca element de originalitate demonstrarea rolului prognostic al rigidității pulmonare la pacienți neselectați cu HTP, aflați sub tratament specific vasodilatator, rigiditatea pulmonară fiind evaluată prin ecocardiografie bidimensională, spre deosebire de evaluarea prin RM cardiacă efectuată în alte studii.

II.6. Limitări

Ambele substudii au inclus un număr relativ mic de pacienți. HTP fiind însă o boală cu prevalență scăzută, majoritatea studiilor comunicate includ un număr mic de pacienți.

Din cauza eterogenității pacienților din al doilea substudiu nu a fost posibilă o analiză pe subgrupuri etiologice de HTP.

Din cauza numărului relativ scăzut de pacienți care au atins obiectivul prespecificat de deces de cauză cardiacă nu a fost posibilă efectuarea unei analize multivariabile pentru a determina factorii asociați independent cu prognosticul.

Pentru analiza parametrilor de rigiditate a AP, evaluarea dimensiunilor dinamice ale AP prin ecocardiografie bidimensională este dificilă din cauza mișcării în afara planului de examinare. Cu toate acestea, în al doilea substudiu datele de rigiditate pulmonară au ieșit concordante cu cele ale unor studii bazate pe RM cardiac, demonstrând fezabilitatea metodei cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale.

Tot din cauza mișcării în afara planului, acuratețea tehnică a ecocardiografiei speckle tracking este limitată inherent în ecocardiografia bidimensională. O altă limită a acestei tehnici este dată de dependența de calitatea ferestrei ecocardiografice, limitare depășită prin selecționarea pacienților și subiecților normali cu calitate suficient de bună a imaginii ecocardiografice. De asemenea, la pacienții cu HTP, la care VD este dilatat și hipertrofiat, urmărirea markerilor acustici prin ecocardiografia speckle tracking este mult facilitată.

Pentru ecocardiografia tridimensională, achiziția centrată pe VD are anumite particularități la pacienții cu HTP. Din cauza dilatării semnificative a cavității VD întâlnite la unii pacienți, încadrarea acesteia în întregime într-un volum de achiziție duce la o scădere a numărului de volume pe secundă, care la rândul său conduce la scăderea rezoluției temporale și a calității imaginii ecografice. În plus, peretele anterior și zona infundibulară VD sunt mai dificil de vizualizat cu această tehnică. Cu toate acestea, tehnica este validată în comparație cu standardul de aur reprezentat de rezonanța magnetică cardiacă, iar în studiul de față corelațiile foarte înalte dintre fracția de ejeție VD și ceilalți parametri de funcție VD sunt o dovadă a fezabilității și acurateții acestei tehnici.

Variabilitatea intraobservator pentru deformarea longitudinală a peretelui liber VD a fost de $0,4 \pm 2,2\%$, iar variabilitatea interobservator a fost de $1,3 \pm 4,2\%$. Pentru parametrii de ecocardiografie tridimensională, variabilitatea intraobservator a fost de $5,9 \pm 15,3\%$ pentru volumul telediastolic VD, $5,2 \pm 13,8\%$ pentru volumul telesistolic VD și $3,8 \pm 11,7\%$ pentru fracția de ejeție VD. Variabilitatea interobservator pentru aceiași parametri a fost de $7,1 \pm 18,9\%$, $8,9 \pm 23,2\%$ și respectiv $6,7 \pm 17,8\%$.

II.7. Concluzii finale

Pacienții cu SE au o hipertrofie VD mai importantă, o funcție VD mai bună și un debit cardiac crescut în comparație cu pacienții cu HTPAi și cei cu HTPTE la același grad al suprasarcinii de presiune. Aceste diferențe de adaptare VD ar putea explica supraviețuirea crescută a acestui grup de pacienți.

Pacienții cu HTP au dimensiuni crescute ale cordului drept și ale AP și parametrii de funcție VD semnificativ modificați față de subiecții normali. Mai mult decât atât, proprietățile elastice ale peretelui arterial pulmonar sunt alterate și rigiditatea arterială sistemică este crescută la acești pacienți.

Dilatarea AP se produce nu doar în sens transversal, ci și în cel longitudinal și nu este determinată în mod exclusiv de statusul hemodinamic în HTP.

Funcția VD (evaluată prin ecocardiografie bidimensională și tridimensională) nu este influențată doar de severitatea HTP, ci și de proprietățile intrinseci ale sistemului arterial pulmonar.

Cuplarea ventriculo-arterială dreaptă are impact asupra statusului funcțional și al valorilor BNP la pacienții cu HTP și se corelează cu parametrii de funcție VD și de rigiditate pulmonară la acești pacienți.

Funcția sistolică și diastolică VS este scăzută la pacienții cu HTP comparativ cu subiecții normali.

Parametrii de funcție VD și cuplarea ventriculo-arterială dreaptă se corelează cu date de funcție VS sistolică și diastolică.

Creșterea rigidității aortice este influențată de severitatea HTP.

Pe parcursul urmăririi la pacienții cu HTP, dimensiunile cordului drept și parametrii de funcție VD nu s-au modificat semnificativ, în schimb majoritatea parametrilor de rigiditate pulmonară s-au deteriorat suplimentar.

La pacienții cu HTP au avut valoare predictivă pentru decesul de cauză cardiacă dimensiunile și parametrii de funcție sistolică și diastolică VD, rigiditatea pulmonară și parametrii de interdependență ventriculară.