

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” – BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**NOI MARKERI DE PROGNOSTIC BIOLOGICI ȘI
IMAGISTICI ÎN SINDROAMELE CORONARIENE
ACUTE**

- REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT –

Conducător științific:
Prof. Dr. Maria Dorobanțu

**Doctorand:
Dr. Opreșcu Nicoleta**

**București
2018**

Cuprins

INTRODUCERE.....	4
PARTEA GENERALĂ	4
CAP. 1 CADRU GNOSEOLOGIC.....	4
1.1. Definiția aterogenezei și aterosclerozei	4
1.2. Fiziopatologia plăcii de aterom și aspecte morfologice	4
1.3. Complicațiile aterosclerozei	4
CAP. 2 CARACTERIZARE CLINICĂ ȘI IMAGISTICĂ	5
2.1. Factorii de risc	5
2.2. Tipuri de sindroame coronariene acute și evaluarea leziunilor coronariene	5
2.3. Ecocardiografia transtoracică standard	5
2.4. Ecocardiografia transtoracică cu substanță de contrast.....	5
2.5. Examinarea ecografică Doppler arterială și explorări auxiliare	5
2.6. Scintigrafia miocardică	6
CAP. 3 CARACTERIZARE BIOCHIMICĂ ȘI FUNCȚIONALĂ ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE.....	6
3.1. Parametrii clasici ai inflamației	6
3.2. Parametrii moderni ai inflamației	6
3.3. Celulele endoteliale progenitoare	6
CAP.4 TERAPIA ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE ȘI STUDIILE CLINICE PRIVIND MEDICINA PERSONALIZATĂ.....	7
4.1. Tratamentul medicamentos	7
4.2. Terapia adjuvantă și factori psihologici implicați în aderența la tratament	7
PARTEA SPECIALĂ.....	7
CAP.5 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	7
CAP.6 MODELUL IMAGISTIC ECOCARDIOGRAFIC TRANSTORACIC ȘI SCINTIGRAFIC. MODELUL ARTERIAL PRIN ECOGRAFIE VASCULARĂ.....	8
6.1. Obiective specifice.....	8
6.2. Ecocardiografia standard/ strain longitudinal.....	10
6.3. Ecocardiografia cu substanță de contrast	11
6.4. Scintigrafia miocardică	12
6.5. Imagistica prin ecografie Doppler vascular.....	13
CAP. 7 MODELUL INFLAMATOR ȘI STUDIUL PRIVIND ANALIZA CELULELOR PROGENITOARE CIRCULANTE LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT	14
7.1. Ipoteza de lucru și obiective	14
7.2. Material și metodă	14
7.3. Rezultate.....	15
7.4. Discuții	15
7.5. Concluzii	16
7.6. Obiectivele privind analiza celulelor progenitoare.....	16
7.7. Material și metodă de analiza a celulelor progenitoare endoteliale.....	16
7.8. Rezultate.....	16
7.9. Discuții	17
7.10. Concluzii	17
CAP. 8 FACTORI PSIHOCOMPORTAMENTALI ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE	17
8.1. Complanța terapeutică în evaluarea terapiei și reabilitarea post-infarct miocardic - delimitări conceptuale – argument	17
8.2. Obiective	17

8.3. Material și metodă	17
8.4. Rezultate.....	17
8.5. Discuții	18
8.6. Concluzii	18
CAP. 9 DISCUȚII	18
9.1. Discuții generale	18
9.2. Limitele studiului.....	20
CAP. 10 CONCLUZII.....	21
CAP. 11 CONTRIBUȚII PERSONALE	23
CAP.12 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE.....	24
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	25

INTRODUCERE

Problema fundamentală

Bolile cardiovasculare sunt principala cauză de deces la nivel global, boala cardiacă ischemică (BCI) având un impact major asupra morbidității și mortalității, cu costuri ridicate în sistemul de sănătate. Ateroscleroza, unul dintre principalii determinanți ai bolilor cardiovasculare, duce la creșterea gradului de dizabilitate și mortalității în populația generală. Evoluția pe termen lung a acestora poate fi grevată de evenimente acute, încadrate ca și terminologie sub denumirea de sindroame coronariene acute (SCA).

PARTEA GENERALA

CAP. 1 CADRU GNOSEOLOGIC

1.1. Definiția aterogenezei și aterosclerozei

Ateroscleroza este o boală cronică inflamatorie a peretelui arterial indusă de lezarea endoteliului prin cauze variate, generând disfuncție endotelială și inflamație celulară. Formarea plăcii de aterom include etape importante: faza de inițiere, faza de progresie și ulterior faza de complicații.

1.2. Fiziopatologia plăcii de aterom și aspecte morfologice

Disfuncția endotelială este determinată de factorii de risc pentru aterogeneză, cum ar fi: hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, tabagismul cronic etc. La rândul ei disfuncția endotelială întreține patogeneza hipertensiunii arteriale sistemice și aterogeneza. În patogenia transformării unei leziuni aterosclerotice din stabilă în instabilă se întrepătrund două procese: exacerbarea procesului inflamator și tromboza intravasculară.

1.3. Complicațiile aterosclerozei

Cea mai frecventă complicație este reprezentată de ruptura plăcii de aterom care determină de cele mai multe ori tromboză, cu obstrucția completă a lumenului vascular și necroza teritoriului deservit de artera ocluzată. Alte complicații sunt reprezentate de embolizarea prin desprinderea unor fragmente din placa de aterom (ateroembolia), hemoragia la nivelul plăcii de aterom favorizată de ruptura capsulei fibroase sau a vaselor mici formate la nivelul plăcii și formarea unor anevrisme

CAP. 2 CARACTERIZARE CLINICĂ ȘI IMAGISTICĂ

2.1. Factorii de risc

Pot fi:

- neinfluențabili: vârsta înaintată, sexul masculin, predispoziția genetică.
- influențabili: fumatul, sedentarismul, obezitatea, dislipidemiile, hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat, factorii psihosociali.

2.2. Tipuri de sindroame coronariene acute și evaluarea leziunilor coronariene

SCA definesc un spectru de afecțiuni clinice: angina instabilă, infarctul miocardic non-Q și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Diagnosticul principal de diferențiere între angina instabilă și infarctul miocardic cu/fără supradenivelare de segment ST constă în prezența sau absența markerului seric - troponina.

2.3. Ecocardiografia transtoracică standard

Ecocardiografia este în momentul de față cea mai uzitată investigație imagistică în patologia cardiacă, fiind folosită ca metodă de estimare rapidă atât morfologică cât și funcțională a performanței miocardice, cu important rol diagnostic. Este o tehnică imagistică neinvazivă și neiradiantă care utilizează ultrasunete pentru a recompune în timp real imagini ale aparatului cardiovascular.

2.4. Ecocardiografia transtoracică cu substanță de contrast

Ecocardiografia cu substanță de contrast (MCE) este o tehnică ecografică care ajută la caracterizarea morfologică de precizie a conturului miocardic dar și a *microcirculației* în cazul afectării perfuziei coronariene. Substanța de contrast aprobată și utilizată actual de ghidurile europene este substanța activă de hexafluorură de sulf, care este injectată în stare gazoasă, după reconstituire, conform unui protocol recomandat de producător.

2.5. Examinarea ecografică Doppler arterială și explorări auxiliare

Ecografia Doppler a devenit prima alegere de examinare în cazul pacienților cu patologie aterosclerotică carotidiană, fiind importantă atât în evaluarea stenozelor carotidiene, a indicelui intimă medie (IMT), cât și în estimarea prognosticului pacientului. Grosimea intimă-medie, este o măsurătoare a grosimii tunicii intime până la tunica medie, cele două straturi interioare ale peretelui arterial. Deși grosimea carotidei intimă-medie se consideră în interrelație cu ateroscleroza, îngroșarea intimă-medie nu poate fi întotdeauna datorată aterosclerozei. Studii recente arată că IMT este un parametru ecografic suprautilizat și dovedit a avea o sensibilitate și specificitate redusă. Având în vedere importanța plăcilor

aterosclerotice în evaluarea riscului cardiovascular (CV), recent în literatură a fost calculat *un scor de placă de artera carotidă (PS) și scorul de încărcare aterosclerotică global (ABS)*.

2.6. Scintigrafia miocardică

O alta metodă imagistică modernă este scintigrafia miocardică, care utilizează substanțe radiofarmacologice (trăsori radioactivi – tehneciu 99m, thaliu-201) pentru a detecta zone cu deficit de perfuzie. Imagistica de perfuzie miocardică sincronizată (gated) presupune sincronizarea cu unda R a traseului ECG. Ciclul ECG împărțit în 8 sau 16 cadrane oferă determinarea fracției de ejeție (FE) și a volumelor, dar și a motilității regionale. Rezultatele pot fi prezentate sub forma hărților polare, care reprezintă perfuzia ventriculului stâng (VS) într-o singură imagine bidimensională.

CAP. 3 CARACTERIZARE BIOCHIMICĂ ȘI FUNCȚIONALĂ ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

3.1. Parametrii clasici ai inflamației

Inflamația reprezintă o reacție de apărare a organismului împotriva unei agresiuni cu participarea întregului sistem. Celulele participante la inflamație sunt reprezentate de polimofonucleare neutrofile, bazofile, eozinofile, sistemul macrofagic, care eliberează substanțe vasoactive, factori chemotactici, cu implicații în fagocitoză dar și în reacțiile imune împreună cu fracțiuni ale complementului. Un parametru clasic al inflamației este proteina C reactivă (PCR), niveluri crescute ale acesteia au fost pozitiv corelate cu modificările aterosclerotice ale plăcilor de aterom (prezența miezului necrotic) în angina pectorală stabilă.

3.2. Parametrii moderni ai inflamației

Există multiple dovezi clinice care demonstrează că în SCA creșterea markerilor inflamatori în ser, cum ar fi amiloidul seric A, IL-6 (interleukina 6), IL-1 (interleukina 1), SDF (factorul derivat stromal), TNF-alfa (factorul de necroză tumorală alfa), ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară), E-selectina, se asociază cu incidența crescută a evenimentelor ischemice recurente.

3.3. Celulele endoteliale progenitoare

Celulele progenitoare endoteliale circulante (CPC) sunt celule care au origine în măduva hematogenă, dar și în circulația periferică; au capacitatea de a prolifera ca răspuns la reacția secundară ischemiei tisulare, de a migra la locul leziunii și ulterior de a se diferenția în variate tipuri celulare, în special în celule endoteliale mature, participând astfel la neoangieneză. CPC sunt caracterizate prin markerii de suprafață CD34, KDR (VEGF-R2),

iar cele imature exprimă CD133. Prezența bolii cardiace ischemice și a factorilor de risc afectează CPC.

CAP.4 TERAPIA ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE ȘI STUDIILE CLINICE PRIVIND MEDICINA PERSONALIZATĂ

4.1. Tratamentul medicamentos

Terapia medicamentoasă în SCA include clasele de medicamente recomandate de ghidurile în vigoare, adaptate în funcție de caz.

4.2. Terapia adjuvantă și factori psihologici implicați în aderența la tratament

În contextul medicinei personalizate se dorește identificarea unor biomarkeri și posibile ținte terapeutice.

Proteina C reactivă crește după SCA, această creștere fiind asociată cu evenimente cardiovasculare viitoare. IL-1 este un promotor în cascada inflamației, induce producerea de IL-6, ambele stimulând hepatocitele cu producția de PCR. Pacienții cu SCA și simptome depresive moderate au avut valori crescute ale TNF alfa, IL-6 și PCR și totodată valori mai ridicate de microparticule trombocitare comparativ cu pacienții fără depresie sau cu formă ușoară, acest aspect sugerează o componentă proinflamatorie la pacienții cu SCA și sindrom depresiv (Williams, 2014). Statusul inflamator s-a dovedit recent a fi generat atât de statusul biologic umoral (factori de risc, patologii asociate) cât și de statusul neuro-endocrin (patologia depresivă).

PARTEA SPECIALĂ

CAP.5 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Formularea ipotezei de cercetare

Ne propunem *identificarea și caracterizarea inflamației în sindroamele coronariene acute, cu integrarea datelor biologice și evidențierea de noi corelații cu elementele macroscopice al aterosclerozei, respectiv plăcile de aterom. Studii recente evidențiază scorul de placă carotidiană (PS) și scorul de încărcare aterosclerotică (ABS) ca fiind parametri cu sensibilitate și specificitate crescută în detectarea aterosclerozei, aspect confirmat prin tehnici invazive. Analiza statusului performanței miocardice, corelat cu statusul vascular și parametrii biologici ajută la definirea prognosticului și a evoluției pacienților.*

CAP.6 MODELUL IMAGISTIC ECOCARDIOGRAFIC TRANSTORACIC ȘI SCINTIGRAFIC. MODELUL ARTERIAL PRIN ECOGRAFIE VASCULARĂ

6.1. Obiective specifice

Această lucrare se concentrează pe mai multe direcții de analiză.

Obiectivul principal al studiului constă în identificarea unor parametri moderni ai inflamației, urmărirea acestora în dinamică și realizarea unor corelații cu ceilalți parametri biologici și clinici.

Obiectivele secundare constau în:

- evaluarea CPC tinere și mature în sângele arterial și venos implicate în regenerarea cardiovasculară și corelația cu factorii de risc cardiovasculari și parametri biologici;*
- evaluarea performanței cardiace prin metode imagistice complementare: ecocardiografia standard, ecocardiografie cu substanță de contrast, scintigrafie miocardică;*
- caracterizarea statusului aterosclerotic la nivelul arterelor periferice folosind noi scoruri de placă, dar și la nivel coronarian (scorul Gensini); investigarea posibilelor corelații cu statusul inflamator;*
- generarea unui nou model de predicție al pacientului cu SCA privind riscul de afectare coronariană folosind scorurile de placă și factorii de risc.*
- evaluarea statusului psihologic al pacienților cu SCA.*

Metodologia cercetării

Lucrarea prezentă este un studiu longitudinal care a inclus pacienți admiși la Spitalul Clinic de Urgență din București, Clinica de Cardiologie în perioada ianuarie 2015- octombrie 2017 pentru sindrom coronarian acut. Pe baza criteriilor de includere au fost selectați 120 de pacienți, din care 66 de pacienți au parcurs toate vizitele de control conform Tabelului I.

Tabel. I. Descrierea schematică a etapelor studiului

Etapa	T0	T1	T3	T6
	Examen clinic	Examen clinic	Examen clinic	Examen clinic
	Analize de laborator standard	Analize de laborator standard	Analize de laborator standard	Analize de laborator standard
	Markeri inflamatori (interleukine)	Markeri inflamatori (interleukine)		Markeri inflamatori (interleukine)
	Markeri de regenerare- celule progenitoare endoteliale			
	ECG	ECG	ECG	ECG
	Monitorizare Holter			Monitorizare

ECG			Holter ECG
Monitorizare Holter TA /arteriograf	Monitorizare Holter TA /arteriograf		
Ecocardiografie transtoracică	Ecocardiografie transtoracică	Ecocardiografie transtoracică	Ecocardiografie transtoracică
Ecografie Doppler artere carotide			Ecografie Doppler artere carotide
Ecografie Doppler artere femurale			Ecografie Doppler artere femurale
Coronarografie			
		Ecocardiografie cu substanță de contrast	
		Scintigrafie miocardică	
Chestionare de evaluare a statusului psihologic	Chestionare de evaluare a statusului psihologic		

Acești pacienți au fost încadrați în 2 loturi- lotul 1 (46 pacienți) cu leziuni coronariene semnificative tratate cu angioplastie cu stent (PTCA) și lotul 2 (20 pacienți) fără leziuni coronariene semnificative. Numărul redus de pacienți se explică prin studierea complexă a acestora, pacienții analizați având vârsta medie de circa 57 ani, cu excluderea celor care nu s-au prezentat la toate vizitele *consecutive* sau la care statusul inflamator a fost influențat de alte comorbidități extracardiace reactivate cum ar fi patologia articulară, pulmonară, etc. Cele 2 loturi prezintă omogenitate privind caracteristici clinice și paraclinice cu scoruri la limita semnificatiei statistice pentru sexul masculin, sindromul metabolic și statusul de fumător (Tabel II). Am obținut scoruri semnificative statistic între valorile IL1 și SDF între cele 2 grupuri la internare (Tabel III).

Tabel II. Caracteristicile generale clinice ale loturilor studiate

Variabila	Lot 1	Lot 2	p
Vârsta	57.43±1.88 ani	57.9±1.98 ani	NS
Gen masculin	36 (78.3%)	11(55%)	0.055
feminin	10 (21.7%)	9 (45%)	
Tabagism	26 (56.5%)	2(10%)	0.0001
dislipidemie	34(74%)	12 (60%)	NS
IMC	28.35±0.72	27.07±0.81	NS
DZ tip II	10 (21%)	5(25%)	NS
HTA	36 (78%)	15(75%)	NS
Sindrom metabolic	28(61%)	7 (35%)	0.053
Istoric de angină pectorală	25 (54%)	12 (60%)	NS
Boala cerebrovasculară	3	1	
Boala renală cronică	3	0	

Tabel III. Caracteristicile generale paraclinice ale loturilor studiate

Variabile inițiale	Lot 1	Lot 2	F	p
	Medie±std.dev	Medie±std.dev		
colesterol total (mg/dl)	207.93±7.1	208.06±21.8	0.00	NS
glicemie internare (mg/dl)	133.93±10.2	115.5±9.8	1.18	NS
TG (mg/dl)	171.95±19.6	203.19±43.3	0.59	NS
creatinina (mg/dl)	0.91±0.03	0.84±0.042	1.33	NS
fibrinogen valoare (mg/dl)	610±69	411±44	3.5	NS
VSH valoare (mg/dl)	31.5±3.7	11.3±7.3	2.9	NS
numărul leucocitelor (/μl)	9924.78±378	9723.16±808	0.16	NS
procent neutrofile	63.9±2.1	57.11±2.9	2.01	NS
procent monocite	8.6±0.56	9.7±1.09	0.87	NS

Statistica studiului

Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS 23.0. Parametrii descriptivi au fost prezentați ca medie ± SD pentru variabilele continue și ca procent pentru variabilele categorice. Distribuția variabilelor a fost examinată utilizând testul de normalitate Shapiro-Wilk. Au fost utilizate teste non-parametrice atunci când distribuția datelor nu a respectat criteriile de normalitate. Semnificația diferențelor demografice dintre grupul de control și grupul cu IMA a fost calculată prin analiza varianței. Pentru analiza de regresie prezența leziunilor coronariene semnificative a fost considerată ca variabilă dependentă, iar ABS, PS, statusul de fumător și HTA ca variabile independente. Analiza ROC pentru parametrii individuali și variabilele combinate a fost efectuată pentru a obține cel mai bun model predictiv pentru leziunile aterosclerotice semnificative coronariene. Corelațiile dintre scorul Gensini și alte variabile au fost interpretate după ce au fost controlate pentru vârstă și sex, utilizând statisticile de corelație parțială.

Analiza de acord a fost apreciată cu coeficientul de corelație inter-clase (inter-class correlation coefficient ICC) și cu intervalele de încredere de 95%. Nivelul corelație a fost apreciat ca fiind slab (<0,50), moderat (0,51- 0,75), bun (0,76-0,90) sau excelent (> 0,90). Pentru variabilele continue, diferențele dintre concentrațiile de IL-1β, SDF-11α și PCR dintre cele 2 loturi au fost examinate prin testul Mann-Whitney rank-sum, iar diferențele dintre celelalte variabile (vârstă, sex, fibrinogen, VSH, leucocite, etc) au fost calculate prin testul T student pentru variabile independente. Pentru comparația măsurătorilor repetate ale interleukinelor s-a aplicat testul non-parametric Friedman.

6.2. Ecocardiografia standard/ strain longitudinal

Obiectivul este reprezentat de evaluarea în dinamică a parametrilor funcției sistolice și diastolice, a strainului longitudinal miocardic (SLG) și caracterizarea morfologică a VS.

Material și metodă- parametrii ecografici au fost mășurați cu un ecocardiograf GE Dimension VIVID 9, folosindu-se o sondă transtoracică de 1,7/3,4 MHz cu posibilitatea examinării în mod M, 2D, Doppler spectral (PW, CW) și color, respectiv 1,7/3,5 MHz pentru achiziția imaginilor 3D cu prelucrarea datelor efectuată cu softul TomTec (GE Medical Systems), offline pe stație de lucru EchoPac.

Rezultatele- evoluția favorabilă a FEVS a fost de la o medie inițială la T0 de $41.50 \pm 8.5\%$ la o valoare de $48.70 \pm 7.3\%$ la 6 luni, valori măsurate prin tehnica 3D, cu semnificație statistică. SLG a avut o evoluție de asemenea favorabilă cu o creștere de la o valoare negativă de 12.33 ± 2.8 la T0, la o valoare negativă de 14.61 ± 2.5 , *cu semnificație statistică*.

Profilul diastolic transmitral la examinarea Doppler pulsat în evoluție, a prezentat scăderea presiunilor de umplere (*semnificativ statistic*) cu valori la 6 luni corespunzând presiunilor de umplere ale lotului control și o scădere a raportului E/A; s-a înregistrat creșterea duratei undei A, a timpului de decelare a unei E (TDE) modificări cu semnificație statistică. Raportul E/E' a prezentat o evoluție favorabilă, *semnificativă statistic*, ajungând cu presiuni de umplere normale la 6 luni.

Discuții- evoluția FE a fost favorabilă la pacienții din lotul 1, valori măsurate prin tehnica 3D, și superpozabile prin tehnica 2D. În alte studii efectuate pentru urmărirea dinamicii FE la circa 100 de pacienți cu IMA s-a obținut o creștere asemănătoare a FE, de la momentul infarctului la 1 lună, și ulterior creșteri mult mai mici la 3 și 6 luni (Sjöblom, 2014). Evoluția SLG a fost favorabilă, cu îmbunătățire progresivă la fiecare control, în concordanță cu evoluția globală a FE. SLG este un bun predictor pentru evenimentele și mortalitatea cardiovasculară ulterioară (Kalam, 2014). Profilul diastolic transmitral la examinarea Doppler pulsat în evoluție, a prezentat o evoluție favorabilă, îmbunătățirea disfuncției diastolice se asociază cu un prognostic bun al supraviețuirii (Aljaroudi, 2014).

Concluzii- în cadrul lotului 1 evoluția dinamicii de contracție, relaxare ventriculară și a strainului miocardic a fost favorabilă, lotul 2 prezentând o evoluție staționară.

6.3. Ecocardiografia cu substanță de contrast

Obiective- obținerea unui protocol de evaluare cantitativă a perfuziei miocardice prin utilizarea de noi parametri și analiza corelațiilor cu celelalte date imagistice.

Material și metodă- tehnica ecocardiografică folosită conform ghidurilor a utilizat agenți de contrast de generația a II-a și setări speciale ale ecocardiografului. S-a efectuat *determinarea cantitativă a intensității maxime de captare a substanței de contrast și a*

timpului de atingere a intensității maxime care definesc calitatea microperfuziei coronariene, pe un sublot de 9 pacienți.

Rezultatele- *valoarea medie a intensității maxime* în teritoriul infarctat de 4.58 ± 2.8 Db, este redusă cu 7 unități comparativ cu teritoriul normal unde valoarea medie a fost de 12.2 ± 0.4 Db, *diferență semnificativă statistic* ($p=0.0029$). *Durata medie până la intensitatea maximă* în teritoriul IMA a fost 12.68 ± 3.2 sec, mai mare comparativ cu teritoriul normal unde s-a înregistrat o valoare medie de timp de 5.67 ± 0.54 sec, *diferență semnificativă statistic* ($p=0.002$).

Discuții- deși există studii limitate ca număr și volum de pacienți, această metodă fiind în principal momentan destinată cercetării, datele obținute sunt similare cu cele ale unui studiu recent (Li, 2016). MCE a demonstrat a avea sensibilitate mult mai mare cu o specificitate mai joasă pentru detectarea bolii cardiace ischemice comparativ cu scintigrafia (Senior, 2013; Oprescu, 2017).

Concluzii- în cazul pacienților ischemici s-au obținut valori care evidențiază disfuncția microcirculației, și anume intensitatea maximă mai scăzută, respectiv timpul de atingere a intensității maxime mai lung comparativ cu controlul.

6.4. Scintigrafia miocardică

Obiective- determinarea *scorului kinetic* și a celui *ischemic* în teritoriul infarctat cu descrierea corelațiilor între parametrii ecocardiografici, scintigrafici și de angiografie coronariană.

Material și metodă- analiza s-a realizat cu Gamma camera C Cam Siemens, cu protocol gated SPECT, datele fiind prelucrate cu softul Corridor 4D MSPECT, pe același lot de pacienți la care s-a evaluat microperfuzia prin MCE. Radioizotopul folosit a fost Technetiu 99 metastabil (^{99m}Tc).

Rezultate- Valoarea medie a *scorului ischemic* în teritoriul infarctat este de 6.64 ± 4.9 semnificativ crescut cu 5.8 unități comparativ cu lotul normal unde s-a înregistrat o medie de $1 \pm 0,1$, *diferență semnificativă statistic* ($p=0,002$). Pentru *scorul kinetic* s-a obținut o diferență în valoare absolută de 2.68, *semnificativă statistic* ($p=0.008$), între țesutul infarctat (scor kinetic= 10,6) și cel nonischemic (scor kinetic=1,6).

Discuții- deși este cunoscută o clasificare a afectării miocardice în funcție de aria interesată de ischemie (Fathala, 2011), parametrii de mai sus definesc mult mai localizat afectarea perfuziei miocardice locale.

Concluzii- s-au obținut corelații pozitive între parametrii de cinetică evaluați prin ecocardiografie standard, achizițiile de strain, cele cu substanță de contrast și scintigrafia miocardică. Aceste rezultate sunt concordante cu statusul de perfuzie evaluat prin angiografie coronariană.

6.5. Imagistica prin ecografie Doppler vascular

Obiective- evaluarea parametrilor clasici și a unor noi scoruri de placă- *PS și ABS*, scorul de placi coronariene (calculate prin metoda Gensini), corelarea cu factorii de risc și generarea unui model de predicție.

Material și metodă- *la cele 2 loturi*, valoarea IMT ului standard a fost măsurată la nivelul peretelui posterior al ambelor artere carotide comune pe o lungime de segment de 10 mm cu 2 cm înainte de bifurcare conform indicațiilor de la Mannheim, indicele de rezistență (IR) a fost calculat de către un soft automat la nivelul arterei carotide distale comune, cât mai aproape de bifurcație. ABS a fost calculat prin însumarea numărului de situsuri arteriale implicate (ambele arterele carotide și femurale stânga și drepte) cu cel puțin o placă. Scorul PS a fost calculat prin sumarea grosimii maxime a fiecărei plăci identificate. Adăugând scorurile pe fiecare parte, a fost obținut un PS total.

Rezultate- *IMT și IR la nivelul arterei carotide comune au avut valori comparabile la subiecții control și la cei cu IMA*. Variabilitatea intra-observator pentru IMT, PS și ABS a fost excelentă, pentru IR a fost bună.

Pentru lotul 1, fumatul activ, PS și ABS s-au dovedit factori predictivi pentru gravitatea leziunilor coronariene (scor Gensini) ($p=0.05$).

Regresia logică, tip stepwise a confirmat că HTA, statusul de fumător și ABS au o valoare predictivă înaltă pentru boala cardiacă ischemică cu creșterea riscului de circa 2-3 ori.

Între ABS, PS și scorul Gensini există o corelație pozitivă moderată semnificativă statistic ($p=0.03$, respectiv $p=0.04$).

Realizând o analiză predictivă a riscului ischemic folosind scorurile de plăci reiese că PS e un marker predictiv mai slab comparativ cu ABS și mai puțin concludent pentru predicția boală cardiacă ischemică (BCI), ABS crescând riscul de 2.7 ori de BCI comparativ cu cei fără afectare vasculară periferică.

Discuții- generarea unui model de predicție privind riscul de afectare coronariană a unor adulți activi, cu factori de risc cardiovasculari este actual dar momentan încă nu sunt efectuate analize pe loturi mari de pacienți (Gepner, 2017). Modelul de predicție folosind curba ROC (Receiver Operating Characteristics) pentru fiecare parametru individual care s-a dovedit cu

semnificație statistică *este unul excelent numai atunci când se folosesc împreună ambele scoruri de placă, ABS și PS (AUC=0.754)*. Rezultate asemănătoare au fost obținute de către studiile recente efectuate în același sens (Zhang, 2015). Din cunoștințele noastre, acest studiu se numără printre puținele care au analizat scorurile de plăci carotide și femurale luate împreună în scorul de încărcare aterosclerotică global. Aceste 2 scoruri reflectă mult mai acurat riscul aterosclerotic comparativ cu IMT și IR, subclasați pentru evaluarea riscului cardiovascular (Piepoli, 2016).

Concluzii- pentru lotul 1, fumatul activ, PS și ABS s-au dovedit factori de predictivi pentru gravitatea leziunilor coronariene.

Utilizarea regresiei multiple a stabilit profilului pacientului cu risc înalt pentru leziunile cardiovasculare.

Actual IMT este un indice subclasat pentru evaluarea aterosclerozei, dovadă fiind că aceleși valori le corespund în realitate grade diferite de ateroscleroză, clasificate prin noi scoruri.

CAP. 7 MODELUL INFLAMATOR ȘI STUDIUL PRIVIND ANALIZA CELULELOR PROGENITOARE CIRCULANTE LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT

7.1. Ipoteza de lucru și obiective

Studiile observaționale inițiale au arătat că pacienții cu SCA au markeri inflamatori crescuți (leucocitoză, neutrofilie, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă crescute). Actual sunt analizați markeri cu specificitate inflamatorie pentru patologia cardiaca cum sunt SDF-1 α , IL-1 β , IL-6, etc.

Obiective- *determinarea valorilor markerilor inflamatori IL-1 β , SDF-1 α și PCR-hs la momentul inițial T0, precum și în dinamică la 1 și 6 luni de la evenimentul coronarian ischemic acut și evaluarea lor comparativ cu lotul control. Analizarea corelațiilor dintre statusul inflamator și scorurile de placi aterosclerotice, statusul ischemic cardiac, parametrii biologici și obținerea unei ecuații de regresie multiplă.*

7.2. Material și metodă de analiză a factorilor inflamatori

S-a efectuat dozare prin metoda ELISA din plasma, conform protocoalelor specifice producătorului la internare (T0), precum și la 1 și 6 luni de la evenimentul ischemic.

7.3. Rezultate

Analiza statistică a fost realizată pe un număr de 42 de pacienți, din care 28 în lotul 1 și 14 pacienți în lotul control. *Au fost excluși acei pacienți la care rezultatele au fost sub limita de detecție a aparatului.*

Există o *diferență semnificativă statistic* la momentul T0 între valorile SDF-1 α și PCR ale pacienților din lotul 1 și lotul control, iar în cazul IL-1 β la limita semnificației statistice.

În cazul IL-1 β se observă în dinamică o creștere a valorilor la T1 (8.2 ± 0.26 pg/ml) și la T6 (12.63 ± 4.44 pg/ml) comparativ cu momentul inițial T0 (3.14 ± 0.74 pg/ml), *evoluție semnificativ statistică între T0 și T6 ($p < 0,05$).*

Concentrațiile plasmatice ale PCR scad de la valoare inițială (3.55 ± 0.4 mg/ml), atât la T1 (1.9 ± 0.33 mg/ml), cât și la T6 (1.78 ± 0.37 mg/ml), *dinamică semnificativ statistică între T0 și T6 ($p < 0,05$).*

În cazul dinamicii SDF-1 α , se observă că această interleukină scade atât la o lună (2061 ± 169 pg/ml), cât și la 6 luni (2041 ± 189 pg/ml) post IMA, *fără semnificație statistică ($p = 0.102$).* Valorile SDF-1 α nu ajung niciodată la nivelul valorilor din lotul control (1729 ± 143 pg/ml), rămânând *semnificativ crescute pe toată durata de urmărire* a pacienților cu SCA.

Evoluția parametrilor lotului control a fost staționară.

Statusul inflamator atunci când este evaluat prin parametrii *individuali* este independent de statusul plăcilor de aterom (ABS, PS), precum și de severitatea leziunilor coronariene apreciate prin scorul Gensini în ambele loturi.

În ecuația de regresie multiplă a inflamației și a scorului de placă ABS, IL-1 β , PCR și SDF-1 α prezic valorile scorului de placa, $p < 0.05$; 12.1% din variația ABS este explicat de cele două interleukine. Cu cât valoarea PCR este mai ridicată cu atât scorul de placă este mai mare. Aproximativ 13% din variația scorului de placă PS poate fi explicat numai prin valorile PCR.

7.4. Discuții

Într-un studiu de cercetare al biomarkerilor implicați în SCA (Yayan, 2013) s-a evidențiat că valorile ridicate ale SDF-1 α au persistat la pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng, *SDF-1 α fiind un biomarker cu specificitate pentru patologia ischemică acută cardiacă, cu persistență a valorilor elevate timp de luni de zile și rol prognostic.*

În studiul (CANTOS) este binecunoscută dificultatea dozării IL-1 β , cu tendința de *analizare a activității receptorului de IL-1 β și a antagonistului de receptor, anakinra* (Ridker, 2017).

Valorile PCR în SCA identifică pacienții cu risc înalt cardiovascular la care strategii *intensive de modificare a factorilor de risc sunt indicate* (Tello-Montoliu, 2007).

7.5. Concluzii

Valorile PCR și SDF prezintă *descreștere* odată cu îndepărtarea de evenimentul ischemic acut, în timp ce IL-1 β , prezintă inițial valori scăzute, ca *ulterior să crească*, ajungând la valori mai mari comparativ cu controlul.

Prin analiza *individuală a markerilor statusul inflamator este independent de statusul plăcilor de aterom (ABS, PS), precum și de severitatea leziunilor coronariene.*

Prin *ecuația de regresie multiplă a inflamației și a scorului de placă ABS*, s-a demonstrat ca IL-1 β , PCR și SDF-1 α prezic valorile scorului de placa.

7.6. Obiectivele privind analiza celulelor progenitoare

-analizarea comparativă a numărului de CPC din sângele arterial și cel venos cu stabilirea influenței factorilor de risc asupra acestora.

-evaluarea interrelației dintre CPC, statusul vascular și factorii biologici cu stabilirea unei ecuații de regresie.

7.7. Material și metodă de analiza a celulelor progenitoare endoteliale

La un sublot de 18 pacienți cu STEMI, în primele 12 ore de la prezentare din fiecare tip de sânge, arterial și venos au fost analizate celule endoteliale progenitoare tinere CD34+CD133+KDR+ dar și celule progenitoare mature CD34+KDR+. Probele s-au analizat la fowcitometru FACSCalibur echipat cu softul CellQuest Pro (Beckton Dickinson) după un protocol de „liză fără spălare“.

7.8. Rezultate

În sângele venos s-au decelat un număr mai mare de CPC mature și imature, comparativ cu sângele arterial, fiind de asemenea mai puține ca număr la sexul masculin comparativ cu cel feminin.

În cazul ischemiei acute există o reactivitate mai mare de producere a CPC la pacienții cu factori de risc comparativ cu cei fără acești factori.

S-a înregistrat *o corelație negativă medie* la limita semnificației statistice între nivelul leucocitelor și numărul de celule imature și mature la nivel venos, și între nivelul limfocitelor și numărul celulelor progenitoare la nivel arterial.

7.9. Discuții

În literatura de specialitate sunt puține studii care s-au axat pe cuantificarea și corelația CPC în sângele periferic în relație cu angioplastia (Pelliccia, 2010), (Arao, 2010), și chiar și mai puține în infarctul miocardic acut (Chang, 2010; Grøgaard, 2011), cu rezultate variate. În articolele publicate recent aceste variații numerice sunt date și de capacitatea vasculară locală de a produce celule progenitoare, nu doar de măduva hematogenă (Yoder, 2017).

7.10. Concluzii

- pentru caracterizarea CPC este mai concludentă recoltarea de sânge venos comparativ cu cel arterial.
- în ischemia miocardică acută la pacienții cu factori de risc fumători, dislipidemici, hipertensivi, numărul CPC inițial (în primele 12 ore de la debut IMA) este mai mare comparativ cu cel al pacienților fără acești factori de risc.

CAP. 8 FACTORI PSIHOCOMPORTAMENTALI ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

8.1. Complanța terapeutică în evaluarea terapiei și reabilitarea post-infarct miocardic - delimitări conceptuale – argument

Factorii psihocomportamentali au o mare importanță în succesul terapeutic, mai ales în cadrul patologiei cardiovasculare care implică o afectare psihologică importantă.

8.2. Obiective

Au fost analizați *factori psihocomportamentali și aspecte psihologice ale complianței terapeutice.*

8.3. Material și metodă

17 pacienți internați cu SCA au fost evaluați la o lună după externare utilizând analiza calitativă de tip observațional. Aceștia au fost împărțiți în două grupe: grupa 1 (10 pacienți) - pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare în segmentul ST și grupul 2 (7 pacienți) cu angină pectorală și infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST. Chestionarul elaborat pentru prezentul studiu include autoevaluarea pacientului și cuprinde 10 scale de evaluare, câte o scală pentru fiecare variabilă psihocomportamentală, cu indicatori specifici, fiecare împărțit pe 5 niveluri de intensitate, de la integral negativ la integral pozitiv.

8.4. Rezultate

S-au obținut scoruri mari în ceea ce privește profilul de informare și cunoaștere, de asemenea, nivelul de încredere în tratament exprimat de subiecți a fost definit de valori

ridicate. Scorurile au fost corelate matematic cu factorii psihologici, autopercepția stării de sănătate, comportamentele sanogene, stressul, simptomatologia depresivă și analizate pentru a determina un model de predicție al pacienților în funcție de modelul psihologic.

8.5. Discuții

Analiza aprofundată a evidențiat faptul că *încrederea pacienților în terapie, managementul stresului și vizitele de control* se corelează în mod semnificativ cu nivelul general al cunoștințelor. Aceste rezultate sunt în concordanță cu activitatea noastră anterioară, susținând ideea că informarea adecvată a pacienților constituie baza unei comunicări medic-pacient cu un impact previzibil asupra complianței la tratament (Micheu, 2015, Oprescu 2016).

8.6. Concluzii

Încrederea pacienților în terapie, managementul stresului și vizitele de control se corelează în mod semnificativ cu nivelul general al cunoștințelor.

CAP. 9 DISCUȚII

9.1. Discuții generale

Cu mai bine de 10 ani în urmă, s-a constatat că există o tendință de apariție a SCA nu doar în cadrul populației vârstnice, ci și la adulții activi, cu factori de risc cardiovasculari sau cu antecedente heredocolaterale patologice semnificative (Acute coronary syndrome in young adults: The Thai ACS Registry. October 2007). Suplimentar de factorii de risc tradiționali, identificarea unor markeri moderni ai inflamației și regenerării celulare implicați în SCA tinde să ia o amploare din ce în ce mai mare, cu scopul identificării de noi ținte terapeutice.

Acestă lucrare are un *caracter integrativ*, prin caracterizarea evoluției pacienților incluși atât din punct de vedere biologic cât și prin analiza imagistică a unor noi parametri ai aterosclerozei periferice și a evoluției ecocardiografice transtoracice. Analiza statusului psihologic a pacienților este de asemenea importantă pentru aderența la tratament și evoluția ulterioară, cu rol semnificativ în prognostic.

Similar cu rezultatele noastre există studii care confirmă separat ca indivizii de gen masculin, fumători și dislipidemici sunt predispuși la producerea SCA începând cu a cincea decada de viață. (Arantes, 2013).

Analiza imagistică pentru evaluarea patologiei cardiace se îmbunătățește permanent, astfel că măsurarea volumului prin metoda 3D generează rezultate similare cu cele obținute prin RMN cardiac (Chien, 2017), iar rezultatele obținute prin MCE au rezoluție spațială și

temporală mult mai bune, comparabile cu scintigrafia miocardică și tomografia cu emisie de pozitroni (Thomas, 2018). Actual se încurajează *analiza cantitativa a perfuziei miocardice* după cum este evidențiat de ghidul american pentru utilizarea substanței de contrast ecocardiografic publicat în 2018, însă există foarte puține studii pe număr restrâns de pacienți.

Rezultatele noastre sunt concordante cu cele existente actual în literatură și *aduc informații suplimentare* reprezentate de *date numerice* legate de perfuzia miocardică evaluată prin scintigrafie și ecocardiografia cu substanță de contrast, analizate în paralel cu ecocardiografia standard și parametrii fluxului coronarian.

Deoarece arterele periferice carotide și femurale pot fi ușor evaluate prin metode ecografice rapide și non-invazive, iar plăcile aterosclerotice pot fi cuantificate, se dorește definirea unor noi parametrii imagistici cu un rol mult mai bun în prognostic. Acest deziderat de *nou model predictiv* pentru caracterizarea aterosclerozei este actual (Gepner, 2017), momentan există foarte puține studii cu număr limitat de pacienți. Studii din anul 2015 analizează scorul de placă carotidiană și scorul aterosclerotic global dar și relația dintre aceștia și boala coronariană ischemică (Zhang, 2015). Într-un alt studiu efectuat pe 1128 de pacienți se evidențiază că scorul ABS folosit în predicție a depășit în mod semnificativ IMT, grosimea medie/maximă a carotidei și scorurile plăcii carotide/femorale pentru detectarea bolii coronariene (Yerly, 2015).

În studiul nostru *modelul de predicție* folosind curba ROC pentru fiecare parametru individual care s-a dovedit cu semnificație statistică este unul foarte bun numai atunci *când se folosesc împreună ambele scoruri de placă*, ABS și PS (AUC=0.754). Rezultate asemănătoare au fost obținute de către studiile recente efectuate în același sens (Zhang, 2015).

Este binecunoscut faptul că statusul aterosclerotic este întreținut de statusul inflamator. *Persistența unor valori crescute ale markerilor inflamatori se asociază cu incidența crescută a evenimentelor ischemice recurente.* (Poredoș, 2015). Există studii recente pe grupuri populaționale (studiul CANTOS) care susțin că între noile ținte terapeutice ale SCA trebuie să intre și inflamația, ținând cont de rolul ei în patogenia destabilizării plăcii aterosclerotice. În studiul CANTOS s-a dovedit că utilizarea canakinumab, un anticorp monoclonal contra interleukinei 1-beta și administrat subcutanat odată la trei luni, a redus semnificativ (peste 50%) proteina C reactivă de înaltă sensibilitate și interleukina 6, fără niciun efect asupra profilului lipidic. Sugestiile acestui studiu de referință sunt de o mare importanță.

Reducerea terapeutică a inflamației la pacienții care prezintă sechele ale infarctului miocardic scade apariția evenimentelor cardiovasculare majore într-un interval scurt de

timp, fără efecte secundare semnificative. Markerii inflamatori considerați izolat nu sunt predictibili pentru statusul vascular, aceștia fiind în interdependență cu mulți alți parametrii clinici și biologici. (Jin-Xiu Yang, 2018).

Dovezile acumulate până în prezent au demonstrat că *CPC ar putea facilita reendotelizarea arterelor lezate prin înlocuirea celulelor endoteliale disfuncționale*, suprimând astfel formarea de neointimă patologică, care însoțește frecvent ateroscleroza. Deși CPC au fost inițial considerate ca un grup de celule mobilizate din măduva osoasă care participă la repararea endoteliului vascular, recent sunt considerate ca o populație heterogenă de celule în diferite stadii de maturare, cu origini diferite în câteva situsuri de reședință, cum ar fi splina, endoteliul vascular și adventicea (Yoder, 2017). Capacitatea scăzută a CPC de a prolifera in vitro și de a exprima fenotipul endotelial a fost asociată cu factorii de risc pentru boala coronariană și disfuncția endotelială. (Werner N, 2005). În ultimii ani, acumularea de dovezi a arătat că activarea celulelor endoteliale rezidente a țesuturilor prin mecanisme paracrine poate deveni mai importantă pentru neovascularizarea bazată pe CPC decât diferențierea directă și încorporarea în țesutul vascular. (Zhang, 2014), astfel implicația CPC în aterogeneză necesită reevaluare. În studiul nostru, în afara mobilizării CPC ca răspuns la IMA, angioplastia poate constitui un trigger pentru mobilizarea celulară. *Luate împreună, toate aceste date arată că o suferință vasculară -chiar localizată- cu o perioadă relativ scurtă de ischemie, sunt suficiente pentru mobilizarea CPC din măduva osoasă, dar și de la nivel vascular local.*

O altă constatare a numeroase studii constă în faptul că pacienții de vârstă mijlocie (45-64 ani) cu infarct miocardic au avut un risc mai mare de anxietate și tulburări depresive. Percepția patologiei pacienților post infarct miocardic este asociată cu o calitate a vieții și a statusului mental mai scăzută (Alsén, 2010).

Sindroamele coronariene acute implică o *constelație de investigații* clinice, biologice, imagistice, psihocomportamentale care doar analizate împreună pot caracteriza dimensiunea reală a patologiei cardiace.

9.2. Limitele studiului

Menționăm că studiul final a inclus un număr relativ mic de pacienți, aproape jumătate fiind excluși fie prin neprezentarea *la toate vizitele consecutive* sau prin *aparitia unor procese inflamatorii extracardiace* la vizitele de control (patologie inflamatorie articulară, pulmonară, etc.) care ar fi modificat statusul inflamator bazal.

CAP. 10 CONCLUZII

Concluzii generale

Lucrarea este structurată pe mai multe direcții de cercetare, toate fiind de fapt *congruente* pentru procedura de diagnostic și management al pacientului.

Astfel există modelul *ecocardiografic* în care pornind de la tehnici standard uzuale se ajunge la metode moderne de cercetare care oferă date complementare utile pentru susținerea diagnosticului. În același timp s-au obținut modele de predicție cu noi scoruri de risc imagistice legate de patologia vasculară periferică și patologia coronariană luând în considerare factorii de risc cardiovasculari.

Biologic, suplimentar de analizele de rutină s-au analizat *markeri moderni ai inflamației* (interleukine) și ai regenerării celulare, reprezentate de *celulele progenitoare endoteliale*, știind că inflamația joacă un rol important în evoluția SCA iar în literatură nu există suficiente date.

Un alt deziderat îndeplinit a fost analiza *factorilor psihologici* ai pacienților cu patologie cardiacă, în studiile moderne complianța pacienților la tratament și evoluția lor fiind în strânsă legătură cu aspectul psihologic.

Au fost *analizați în dinamică parametri biologici și imagistici* pentru a obține *modele suplimentare de predicție* care ulterior se pot extrapola pacienților cu factori de risc și durere toracică anterioară din populația generală.

Concluzii asupra modelului imagistic pentru lotul 1

1. Comparativ cu grupul control, în cadrul lotului 1 s-a înregistrat îmbunătățirea semnificativă a funcției cardiace a VS pe parcursul celor 6 luni de urmărire. Au fost înregistrate diferențe semnificative statistic pentru următorii parametri: FEVS, GLS, timpul de contracție, relaxare și timpul de ejeție.
2. *Ecocardiografia cu substanță de contrast* în cazul pacienților lotului 1 evidențiază *disfuncția microcirculației*, și anume intensitatea maximă mai scăzută, respectiv timpul de atingere a intensității maxime mai lung comparativ cu controlul (*diferențe semnificativ statistic*).
3. În cazul *examinării scintigrafice* la 3 luni de la includerea în studiu, la pacienții din lotul 1 s-au obținut *diferențe semnificative statistic* față de lotul control pentru parametrii « scor ischemic » și respectiv « scor kinetic » .

Așadar s-au obținut corelații pozitive între parametrii de cinetică evaluați prin ecocardiografie standard, achizițiile de strain, cele cu substanță de contrast și

scintigrafia miocardică. Aceste rezultate sunt concordante cu statusul de perfuzie evaluat prin angiografie coronariană.

4. *În cadrul evaluării ecografice Doppler a arterelor femurale și carotide pentru lotul 1, ecuația de regresie logistică evidențiază că fumatul activ, PS și ABS sunt factori de predictivi pentru gravitatea leziunilor coronariene (scor Gensini).*

ABS este mai concludent comparativ cu PS pentru predicția BCI, prezența acestuia crescând riscul de BCI de 2,7 ori comparativ cu cei fără afectare vasculară periferică. Pacienții de sex masculin au avut valori mai mari ale ABS și PS comparativ cu sexul feminin, diferență semnificativă statistic. Dislipidemia este semnificativ mai frecventă în grupul celor cu valori crescute ale ABS și PS. În cazul subiecților hipertensivi se poate observa o corelație pozitivă slabă a scorului de placa ABS sau PS cu scorul Gensini. Prezența diabetului zaharat de tip 2 se dovedește a fi un marker independent. Între ABS, PS și scorul Gensini există corelație semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Concluzii privind modelului biologic - inflamator

1. *Evaluarea markerilor inflamatori evidențiază la momentul T0 diferențe semnificative statistic între grupul 1 și grupul 2.*
2. *În cadrul lotului 1, s-au înregistrat variații în dinamică pe parcursul celor 6 luni a markerilor inflamatori, prezentând semnificație statistică în cazul PCR și IL-1. SDF a prezentat valori persistent crescute pe parcursul celor 6 luni, fără dinamică semnificativă statistic, fiind un marker cu specificitate pentru ischemia miocardică. Valorile PCR la 6 luni la pacienții cu IMA sunt mai mici comparativ cu mediile din lotul control (diferență semnificativă statistic). Valorile SDF-1 α nu ajung niciodată la nivelul valorilor din lotul control, rămânând semnificativ crescute pe toată durata de urmărire.*
3. *În cadrul lotului 1 și 2, statusul inflamator analizat prin parametrii individuali este independent de statusul plăcilor de aterom (ABS, PS), precum și de severitatea leziunilor coronariene evaluate prin scorul Gensini.*
4. *Nu există corelație între interleukinele considerate izolat și parametrii biologici clasici, precum numărul de leucocite, procentul de monocite, limfocite sau VSH. Aceste date sugerează că inflamația este un proces biologic complex aflat în interrelație cu o multitudine de factori clinici și paraclinici necesitând modele de corelație cu mai multe variabile.*

5. În accidentele coronariene ischemice acute (la pacienții cu PTCA) statusul inflamator devine independent de statusul plăcilor ateromatoase (coronarografie, ABS, PS), el fiind influențat de ischemia acută cardiacă/distrucția miocardică
6. Între numărul de CPC mature sau imature din sângele arterial sau venos și concentrația plasmatică a IL-1 β , PCR și SDF-1 α , nu s-a observat nicio corelație semnificativă statistic.
7. S-au obținut *corelații ale CPC atât mature cât și imature, predominant din sângele venos*, acest aspect răspunzând unor întrebări importante despre tipul recoltării, pentru caracterizarea CPC este mai concludentă recoltarea de sânge venos și nu arterial. *În sângele venos* s-au evidențiat un număr mai mare de CPC mature și imature, comparativ cu sângele arterial. *În sângele arterial* celulele imature au o reprezentare de peste 50% din totalul celulelor progenitoare. Pacienții de gen masculin prezintă un procent mai mic de celule progenitoare atât mature cât și imature comparativ cu pacientele de gen feminin.

Concluzii privind factorii psihocomportamentali.

1. Pacienții cu SCA au susceptibilitate crescută de a prezenta depresii, anxietate. Există o asocierie puternică între boala cardiacă și simptomele de depresie, stres post-traumatic și anxietate.
2. S-au obținut scoruri ridicate privind profilul informațional și al cunoștințelor pentru toate cele trei niveluri, cu o influență pozitivă asupra factorilor psihologici și comportamentali. Ambele grupuri de pacienți au prezentat un grad înalt de receptivitate și responsabilitate în adoptarea comportamentului de promovare a sănătății.
3. Autopercepția stării sănătății curente și autoevaluarea proiectivă, satisfacția generală prezentă și satisfacția proiectată se corelează în mod semnificativ cu profilul de informare și cunoștințe.

CAP. 11 CONTRIBUȚII PERSONALE

Importanța acestei lucrări rezidă din furnizarea de informații noi privind tehnicile ecografice și rezultatele parametrilor biologici investigați.

Folosind *ecocardiografia cu substanță de contrast* s-a stabilit un protocol prin care s-au obținut nu doar o caracterizare calitativă a imaginii, dar și o *analiză cantitativă* a parametrilor de perfuzie la nivelul microcirculației coronariene. *În literatură sunt studii limitate privind aceste date cantitative de perfuzie miocardică*, unele date cum ar fi intensitatea medie de

captare fiind în funcție de dimensiunile eșantionului luat pentru interogare, și momentan nu s-a ajuns la o standardizare globală. *În țesutul ischemiat cu afectarea microcirculației, timpul de realizare a perfuziei este crescut și intensitatea de captare a contrastului este mai mică comparativ cu țesutul sănătos.*

Rezultatele obținute prin MCE sunt concordante cu rezultatele obținute prin ecocardiografia standard, strain-ul miocardic, angiografia coronariană (fluxul TIMI postprocedural și scorul de blush) și scintigrafia miocardică. În analiza ecografiei Doppler a arterelor carotide și femurale s-au obținut modele de predicție.

Modelul de predicție folosind curba ROC pentru fiecare parametru individual care s-a dovedit cu semnificație statistică este unul excelent numai atunci când se folosesc împreună ambele scoruri de placă, ABS și PS (AUC=0.754). Rezultate asemănătoare au fost obținute de către studiile recente efectuate în același sens.

Între ABS, PS și scorul Gensini există o corelație pozitivă moderată semnificativă statistic. Așadar pacienții prezentați la camera de garda cu SCA și scor de plăci carotidian și femural crescut prezintă un risc mare de a asocia și leziuni coronariene.

ABS, IL-1 β , PCR și SDF-1 α prezic valorile scorului de placă. Ecuația de regresie a evidențiat că 12.1% din variația ABS este explicat de PCR și SDF-1 α , sugerând că statusul inflamator poate determina și întreține un status aterosclerotic global; aproximativ 13% din variația scorului de placă PS poate fi explicat numai prin valorile PCR.

Numărul de celule progenitoare imature venoase este predictiv pentru FE măsurată 3D. Variația numărului de celule progenitoare imature venoase explică 75% din variația FE.

În analiza factorilor psihologici și comportamentali ai pacienților s-au obținut scoruri privind profilul informațional și al cunoștințelor pentru toate cele trei niveluri: claritatea informațiilor privind starea clinică actuală, tratamentul medical specific și comportamentele sănătoase recomandate pentru ambele grupuri. Aceste scoruri au fost corelate matematic cu factorii psihologici, autopercepția stării de sănătate, comportamentele sanogene, stressul, simptomatologia depresivă și analizate pentru a determina un model de predicție al pacienților în funcție de modelul psihologic.

CAP.12 DIRECȚII VIITOARE

Acest studiu care prezintă mai multe direcții de cercetare lasă deschisă posibilitatea îmbunătățirii modelelor obținute:

- a modelului ecocardiografic cu generarea de hărți polare hibrid (cu posibilitatea suprapunerii caracteristicilor micro și macrocirculației obținute prin tehnici complementare)
- a modelului vascular de predicție prin corelarea factorilor de risc și a statusului vascular periferic prin scoruri de placă îmbunătățite
- a modelului inflamator prin analizarea mai complexă a interleukinelor ținând cont că inflamația este implicată în statusul aterosclerotic
- analiza factorilor psihologici poate fi îmbunătățită cu noi elemente care să caracterizeze mult mai complex particularitățile pacienților.

Mențiuni:

Această lucrare a fost efectuată în cadrul proiectului CREDO - SMIS 49182, finanțat de Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică și Inovare, în numele Ministerului Fondurilor Europene, prin Programul Operational Sectorial Creșterea Competitivității Economice, Axa Prioritară 2 –Operațiunea 2.2.1 (POSCCE-A2-0.2.2.1-2013-1) cofinanțat prin Fondul European de Dezvoltare Regională.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aljaroudi, W. A. *et al.* (2014) ‘Prognostic value of diastolic dysfunction: State of the art review’, *Cardiology in Review*. doi: 10.1097/CRD.0b013e31829cf733.
2. Alsén, P. *et al.* (2010). ‘Illness perceptions after myocardial infarction: relations to fatigue, emotional distress, and health-related quality of life’. *J Cardiovasc Nurs*. doi:10.1097/JCN.0b013e3181c6dcfd.
3. Arantes, C. *et al.* (2013). Acute coronary syndrome in young adults’. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue suppl_1, doi:10.1093/eurheartj/eh309.P3134
4. Arao, K. *et al.* (2010). ‘Circulating CD34+/133+ progenitor cells in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention’. *Circ J*. 2010 Sep;74(9):1929-35.
5. Chang, W.H. *et al.*(2010). Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med*. 2010 Sep;42(8):758-64. doi: 10.2340/16501977-0590.
6. Gepner, A. D. *et al.* (2017) ‘Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis’. doi: 10.1161/JAHA.116.005179.

7. Groggaard, HK. Et al. (2011) ‘Circulating CD34⁺ progenitor cells and growth factors in patients treated with PCI for acute myocardial infarction or stable angina pectoris’. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Volume 71, Issue 4. doi.org/10.3109/00365513.2011.565367
8. Jin-Xiu, Y. et al. (2018) ‘Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling’. *Cell Transplant*. 27(5): 786–795.
9. Kalam, K., Otahal, P. and Marwick, T. H. (2014) ‘Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction.’, *Heart (British Cardiac Society)*. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
10. Li, X. et al. (2016) ‘Resting Myocardial Contrast Echocardiography for the Evaluation of Coronary Microcirculation Dysfunction in Patients With Early Coronary Artery Disease.’, *Clinical cardiology*, 39(8), pp. 453–458. doi: 10.1002/clc.22548.
11. Micheu, M. M. (2015) ‘The Psychological and Compliance Factors can Modulate the Outcome of STEMI Patients Treated by Stem Cell Therapy - A Pilot Study’, *International Journal of Clinical Cardiology*, 2(6). doi: 10.23937/2378-2951/1410059.
12. **Opreșcu, N. et al.** (2017) *CASE PRESENTATION Assessment of myocardial perfusion with contrast enhanced echocardiography and other imagistic techniques, Romanian Journal of Cardiology* /. Available at: https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2017/10/RRC_art-11.pdf
13. **Opreșcu, N. et al.** (2016) ‘Influence of Psychological Factors on Treatment Adherence in Acute Coronary Syndromes’, *New Approaches in Social and Humanistic Sciences*, pp. 361–366.
14. Piepoli, M. F. et al. (2016) ‘2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice’, *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
15. Poredoš, P. et al. (2015) ‘Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance’, *Vasa*, 44, pp. 247-256. doi.org/10.1024/0301-1526/a000439.
16. Ridker, P. M. et al. (2017) ‘Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease’, *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoal707914.
17. Senior, R. et al. (2013) ‘Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Contrast Echocardiography With Gated Single-Photon Emission Computed Tomography for Detection of Significant Coronary Artery Disease A Large

- European Multicenter Study'. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082.
18. Sjöblom, J. *et al.* (2014) 'Evolution of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction implications for implantable cardioverter-defibrillator eligibility', *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009924.
 19. Tello-Montoliu, A. *et al.* (2007) 'A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: Implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels', *Journal of Internal Medicine*, 262(6), pp. 651–658. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01871.x.
 20. Werner, N. *et al.* (2005) 'Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes'. *N Engl J Med*. 353(10):999-1007.
 21. Williams, M. S. *et al.* (2014) 'Do Platelet-Derived Microparticles Play a Role in Depression, Inflammation, and Acute Coronary Syndrome?', *Psychosomatics*, 55(3), pp. 252–260. doi: 10.1016/j.psych.2013.09.004.
 22. Yayan, J. (2013) 'Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators', *Vascular Health and Risk Management*, 9, p. 435. doi: 10.2147/VHRM.S45704.
 23. Yerly, P. *et al.* (2015) 'The Atherosclerosis Burden Score (ABS): a Convenient Ultrasound-Based Score of Peripheral Atherosclerosis for Coronary Artery Disease Prediction', *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 8(2), pp. 138–147. doi: 10.1007/s12265-015-9617-5.
 24. Yoder, M. C. (2017) 'Endothelial stem and progenitor cells (stem cells): (2017 Grover Conference Series)', *Pulmonary Circulation*, 8(1), pp. 1–9. doi: 10.1177/2045893217743950.
 25. Zhang, H. *et al.* (2015) 'Associations between Carotid Artery Plaque Score, Carotid Hemodynamics and Coronary Heart Disease', *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 12, pp. 14275–14284. doi: 10.3390/ijerph121114275.