

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**IMAGISTICA AVANSATĂ A FUNCȚIEI CARDIACE LA PACIENȚII
CU STENOZĂ AORTICĂ SEVERĂ ȘI FRAȚIE DE EJEȚIE
VENTRICULARĂ STÂNGĂ PĂSTRATĂ. DATE
ECOCARDIOGRAFICE ȘI IMPLICAȚII CLINICE.**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN A. POPESCU

Student-doctorand:

ANCA DOINA MATEESCU

2019

CUPRINS

Introducere.....	3
Lista cu abrevieri.....	4
Capitolul 1. Premise. Ipoteze de lucru.....	6
Capitolul 2. Obiectivele cercetării.....	8
Capitolul 3. Metodologia studiului.....	9
Capitolul 4. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența insuficienței cardiace la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată.....	16
4.1. Rezultate.....	16
4.2. Concluzii.....	20
Capitolul 5. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența hipertensiunii pulmonare în repaus la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată.....	21
5.1. Rezultate.....	21
5.2. Concluzii.....	26
Capitolul 6. Studiul prevalenței și determinantilor disfuncției sistolice a ventriculului drept la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată.....	26
6.1. Rezultate.....	27
6.2. Concluzii.....	31
Capitolul 7. Studiul caracteristicilor clinice și ecocardiografice ale pacienților cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată în funcție de fluxul și gradientul transvalvular aortic.....	32
7.1. Rezultate.....	32
7.2. Concluzii.....	34
Capitolul 8. Limitări.....	34
Capitolul 9. Concluzii finale.....	35
Bibliografie selectivă.....	38
Lista lucrărilor publicate.....	42

INTRODUCERE

Teza de doctorat **“Imagistica avansată a funcției cardiace la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată. Date ecocardiografice și implicații clinice.”** cuprinde cercetări științifice personale ale autoarei desfășurate în cadrul Clinicii de Cardiologie III a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C.C. Iliescu” și a Laboratorului de Ecocardiografie EUROECOLAB acreditat de către Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară.

În teză sunt incluse date din articolele publicate de autoare în revistele **Journal of the American Society of Echocardiography** (F.I. 6.827 în 2019), **The International Journal of Cardiovascular Imaging** (F.I. 2.036 în 2019) și **Revista Română de Cardiologie**, precum și rezultate prezentate sub formă de comunicări orale sau rezumate la diferite manifestări științifice naționale și internaționale în perioada de pregătire a tezei.

Programul de doctorat a fost parțial finanțat prin două proiecte de cercetare: Grant PN-2, program IDEI, competiția 2012, contract nr. 21/29.08.2013, și un proiect de cercetare cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane, TOP-DOC, contract nr. POSDRU/187/1.5/S/156040.

LISTA CU ABREVIERI

A = viteza maximă a fluxului diastolic tardiv
AS ϵ = strain sistolic atriul stâng
ASr = rata de deformare diastolică tardivă a atriului stâng
AVA = aria valvei aortice
AVAi = aria indexată a valvei aortice
BNP = peptidul natriuretic tip B
DSVD = disfuncția sistolică a ventriculului drept
DTDVS = diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTDVSi = diametrul telediastolic indexat al ventriculului stâng
DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng
DTSVSi = diametrul telesistolic indexat al ventriculului stâng
DVD = diametru bazal al ventriculului drept
E = viteza maximă a fluxului diastolic precoce
e' = viteza diastolică precoce înregistrată prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral
ESr = rata de deformare diastolică precoce a atriului stâng
FAC = variația procentuală a ariei ventriculului drept
FEVS = fracția de eiecție a ventriculului stâng
FS = fracția de scurtare a ventriculului stâng
FSm = fracția de scurtare miocardică
Gd = grosimea diastolică a stratului intern al peretelui ventricular stâng
Gmediu = gradientul transvalvular aortic mediu
GPR = grosimea parietală relativă
GPLVD = grosimea peretelui liber al ventriculului drept
HC = hipertrofie concentrică VS
HTA = hipertensiunea arterială
HTP = hipertensiune arterială pulmonară
HVS = hipertrofia ventriculară stângă
IMC = indicele de masă corporală
MAPSE = excursia sistolică a planului inelului mitral
PLVD ϵ = strainul peretelui liber al ventriculului drept
PP = presiunea pulsului
PPd = grosimea peretelui posterior al VS măsurată în telediastolă
RC = remodelare concentrică VS
S = viteza sistolică maximă măsurată prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral
SA = stenoză aortică
SC = suprafața corporală
SIV = sept interventricular
SIVd = grosimea septului interventricular măsurată în telediastolă
SIV ϵ = strainul septului interventricular
SLG VS = deformarea longitudinală globală a ventriculului stâng (*strain longitudinal global*)
SLG VD = deformarea longitudinală globală a ventriculului drept
SSr = rata de deformare sistolică a atriului stâng

TA = tensiunea arterială
TAD = tensiunea arterială diastolică
TAS = tensiunea arterială sistolică
TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian
TAVI = implantare percutană a valvei aortice
TDE = timpul de decelerare a undei E
TDI = Imagistica Doppler Tisular (*Tissue Doppler Imaging*)
Vol_{max} AS = volumul maxim al atrului stâng
Vol_p AS = volumul pre-P al atrului stâng
Vol_{min} AS = volumul minim al atrului stâng
Vmax = viteza maximă a fluxului transvalvular aortic
VD = ventricul drept
VS = ventriculul stâng
V_{TR} = viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană
VTDVS = volumul telediastolic al ventriculului stâng
VTDVSi = volumul telediastolic indexat al ventriculului stâng
VTSVS = volumul telesistolic al ventriculului stâng
VTSVSi = volumul telesistolic indexat al ventriculului stâng
Zva = impedanța valvulo-arterială

CAPITOLUL 1. Premise. Ipoteze de lucru.

Stenoza aortică cu valve calcificate este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară în țările dezvoltate, după hipertensiunea arterială și boala coronariană, reprezentând astfel o importantă problemă de sănătate. [1] Conform recomandărilor actuale, evaluarea severității stenozei valvulare aortice, a statusului simptomatic și a fracției de ejeecție ventriculare stângi (FEVS) reprezintă elemente esențiale în algoritmul de management al acestei valvulopatii. [1] Prezența simptomatologiei de orice tip (dispnee, angină sau sincope) la pacienții cu stenoză aortică severă este un factor de prognostic extrem de important pe termen lung, acest lucru fiind de altfel binecunoscut. În literatură există numeroase studii pe această temă care au demonstrat că pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă prezintă, în absența îndepărtării obstacolului valvular, o mortalitate cardiovasculară foarte mare, necesitând astfel intervenție de înlocuire valvulară aortică promptă. [1-3] Pe de altă parte, deși pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă au un prognostic relativ benign, riscul de a dezvolta evenimente adverse cardiovasculare crește brusc odată cu apariția simptomelor. [4-7] Estimarea riscului și alegerea momentului potrivit pentru înlocuirea valvulară la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică rămâne o provocare frecventă și importantă. De aceea apreciem că sunt relevante din punct de vedere clinic studiile cu scopul de a identifica determinanții statusului simptomatic la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată, pacienți ce ar putea beneficia de înlocuire valvulară aortică electivă precoce.

Atriul stâng (AS) are un rol important în modularea presiunilor de umplere VS, sugerând astfel că o funcție atrială corespunzătoare ar putea preveni dezvoltarea simptomelor de insuficiență cardiacă în diverse situații clinice. [8-10] Evaluarea funcției AS prin ecografia speckle-tracking (STE) s-a dovedit a fi fezabilă și reproductibilă. [8] Mai mult, parametrii de deformare și rata de deformare a AS s-au corelat cu fibroza pereților AS, sugerând că analiza deformării AS poate oferi informații nu doar despre modificările funcționale, cât și despre cele structurale. [11] Alterarea celor trei componente ale funcției longitudinale AS (rezervor, conduct și pompă) a fost deja demonstrată la pacienții cu stenoză aortică severă. [12] Deși creșterea presiunii intraatriale stângi prin creșterea presiunilor diastolice din VS este considerată mecanismul principal al disfuncției AS la această categorie de pacienți, datele recente sugerează că fibroza miocardică joacă un rol important și independent în alterarea funcției AS, cu apariția simptomelor și/sau a fibrilației atriale. [8,11] Până în prezent a fost evidențiată o relație între disfuncția AS și statusul funcțional la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FEVS păstrată și la cei cu cardiomiopatie hipertrofică. [9,10] Cu toate acestea, contribuția disfuncției AS la apariția simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă nu a fost ferm demonstrată până acum.

Astfel, am formulat prima ipoteză a studiului nostru potrivit căreia disfuncția AS se corelează cu prezența și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) nu este deloc o entitate rar întâlnită la pacienții cu stenoză aortică severă. Deși disfuncția sistolică globală VS este un predictor independent al dezvoltării HTP în stenoză aortică severă, există date în literatură conform cărora creșterea presiunilor la nivelul arterei pulmonare poate apărea la această categorie de pacienți și în condițiile unei FEVS păstrate. [13,14] Este deja dovedit faptul că prezența HTP severe

preoperator se asociază nu doar cu o mortalitate intraspitalicească mai mare, ci și cu un prognostic pe termen lung mai nefavorabil la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă care au fost supuși înlocuirii valvulare aortice chirurgical sau percutan. [15-18] Cu toate acestea, beneficiile intervenției chirurgicale la această categorie de pacienți sunt semnificativ mai mari decât eventualele riscuri. [19] Mai mult, ghidurile actuale recomandă înlocuirea valvulară aortică (indicație de clasă IIa, nivel de evidență C) la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată care la testul de efort nu dezvoltă simptome sau scădere a tensiunii arteriale, dar care prezintă HTP severă (o valoare în repaus a presiunii sistolice în artera pulmonară mai mare de 60 mm Hg) confirmată invaziv și în lipsa altor cauze. [1] Acești pacienți sunt considerați a avea risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse, însă în aceste situații trebuie cântărit atent raportul risc/beneficiu, intervenția de înlocuire valvulară aortică fiind indicată doar dacă riscul chirurgical este scăzut. [1] În acest context, apreciem că o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice care stau la baza dezvoltării HTP, precum și identificarea determinantilor acesteia la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată sunt relevante din punct de vedere clinic. Disfuncția diastolică și presiunile de umplere crescute VS sunt deja recunoscute ca fiind determinanți semnificativi ai HTP în stenoza aortică. [20,21] Funcția AS, în special componenta contractilă a acestuia, joacă un rol important în contracararea acestor presiuni de umplere crescute VS, contribuind astfel la menținerea unui debit cardiac optim în repaus la pacienții cu stenoză aortică semnificativă. [22,23] Există în literatură studii ale căror rezultate au demonstrat existența unei relații între disfuncția AS și prezența HTP în repaus la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. [24] Însă datele privind relația dintre funcția AS și prezența HTP la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată sunt încă limitate.

Cea de-a doua ipoteză a studiului nostru a fost aceea că alterarea funcției AS este un determinant al prezenței HTP în repaus la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

Stenoza aortică severă este cea mai frecventă indicație de înlocuire valvulară la adulți, reprezentând aproximativ 60% dintre toate intervențiile cardiace. [25]. În ciuda numeroaselor studii care au demonstrat rolul prognostic nefavorabil al prezenței HTP la pacienții cu stenoză aortică severă, există puține date în literatură cu privire la rolul prognostic pre și postoperator al disfuncției sistolice de ventriculul drept (VD) în acest context clinic. Lipsa studiilor în acest sens poate fi explicată prin faptul că disfuncția VD a fost considerată până nu de mult doar secundară HTP preexistente. În prezent, funcția VD nu este evaluată de rutină atunci când sunt selecționați pacienții cu stenoză aortică severă pentru înlocuire valvulară. Managementul disfuncției VD secundară chirurgiei cardiace rămâne o provocare semnificativă, subliniind importanța diagnosticării precoce, precum și a unor strategii mai bune de prevenție și tratament. Evaluarea completă a funcției VD în stenoza aortică poate avea un rol important în identificarea acelor pacienți cu risc crescut ce ar putea fi candidați pentru TAVI. De asemenea, evaluarea funcției sistolice a VD poate duce la includerea acestor parametri în scoruri de risc pentru prezicerea prognosticului la pacienții cu stenoză aortică severă cu indicație de înlocuire valvulară aortică chirurgicală. Această abordare poate reprezenta un punct de plecare pentru dezvoltarea unor noi studii prospective, multicentrice, la pacienții cu stenoză aortică severă și risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare.

Pornind de la premisele mai sus menționate, am formulat ipoteza conform căreia disfuncția VD este relativ frecventă și se explică prin procesul complex de interdependență

ventriculară la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

În absența altor indicații pentru chirurgie cardiacă, doar pacienții cu stenoză aortică severă prezintă indicație pentru înlocuire valvulară aortică, acesta fiind singurul tratament curativ al acestei afecțiuni. [1,3] Prin urmare, o evaluare cât mai precisă a severității stenozei aortice este obligatorie pentru fiecare astfel de pacient. Criteriile ecocardiografice utilizate în prezent pentru a grada severitatea obstacolului valvular în cazul oricărui pacient cu stenoză aortică se bazează pe măsurarea vitezei maxime a fluxului transvalvular, a gradientului mediu transvalvular, precum și pe calculul ariei valvei aortice prin ecuația de continuitate. [26] Cu toate acestea, un singur parametru ecocardiografic nu este suficient pentru încadrarea ca severitate a stenozei aortice, fiind necesară o abordare multiparametrică și integrarea tuturor datelor ecocardiografice în contextul clinic și hemodinamic al fiecărui pacient. Astfel, trebuie ținut cont de gradul de calcificare a valvei aortice, de gradientul mediu transvalvular, de aria efectivă a valvei aortice, de gradul remodelării VS, de FEVS, precum și de fluxul transvalvular. Acesta din urmă a devenit în ultimii ani un parametru obligatoriu de evaluat în cazul tuturor pacienților cu stenoză aortică, fiind integrat în algoritmul de evaluare a severității stenozei conform celor mai recente recomandări. [1] Situațiile care reflectă discordanța cu privire la criteriile ecocardiografice utilizate în prezent pentru definirea severității stenozei aortice capătă o importanță din ce în ce mai mare în practica clinică curentă. Cea mai frecventă discordanță în clasificarea stenozei aortice este reprezentată de stenoza aortică severă cu gradient scăzut în condițiile unei FEVS păstrate. Această entitate poate fi corelată cu multipli factori, precum erori de măsurare [26], talie mică a pacienților, sau complianță arterială redusă [27]. Datele privind prognosticul pacienților cu stenoză aortică cu flux normal și gradient scăzut în condițiile unei FEVS păstrate sunt controversate, actual considerându-se că aceștia prezintă în general un prognostic mai bun decât pacienții cu flux scăzut. [1]

Astfel, cea de-a patra ipoteză a studiului nostru a fost aceea că pacienții cu stenoză aortică severă cu gradient scăzut și flux transvalvular normal în condițiile unei FEVS păstrate asociază un profil clinic și ecocardiografic mai bun comparativ cu pacienții cu flux transvalvular normal și gradient crescut.

CAPITOLUL 2. Obiectivele studiului

I. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența insuficienței cardiace la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

- Evaluarea comparativă a deformării longitudinale a atriului stâng (prin tehnica ecografică speckle-tracking) la pacienți asimptomatici versus simptomatici cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.
- Analiza relației dintre funcția atrială stângă și prezența și severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

II. Studiul relației dintre prezența hipertensiunii pulmonare în repaus și remodelarea atrială stângă la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

- Evaluarea relației dintre funcția atrială stângă (evaluată prin ecografie de tip speckle-tracking) și prezența hipertensiunii arteriale pulmonare în repaus la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

III. Studiul prevalenței și determinantilor disfuncției sistolice a ventriculului drept la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

- Analiza prevalenței disfuncției sistolice a ventriculului drept și identificarea principalilor determinanți ai acesteia la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.

IV. Studiul caracteristicilor clinice și ecocardiografice ale pacienților cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată în funcție de fluxul și gradientul transvalvular aortic

- Evaluarea caracteristicilor clinice și ecocardiografice ale pacienților cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată conform clasificării propuse recent pe baza gradientului și fluxului transvalvular aortic în patru grupe.

CAPITOLUL 3. Metodologia generală a cercetării

Metodologia utilizată a constat în analiza unui lot de pacienți cu stenoză aortică severă înrolați consecutiv conform criteriilor de eligibilitate menționate mai jos și care au fost investigați din punct de vedere clinic și ecocardiografic conform unui protocol stabilit anterior.

Criterii de includere:

Pacienți cu stenoză aortică severă, definită ca aria valvei aortice calculată prin ecuația de continuitate și indexată la suprafața corporală ($AVA_i < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [1], cu **fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată (FEVS > 50%)**.

Criterii de excludere:

Clinice: istoric documentat de boală cardiacă ischemică, de revascularizare miocardică intervențională/chirurgicală sau de protezare valvulară mitrală, precum și boli cardiace congenitale asociate.

Electrocardiografice: fibrilație atrială sau alte tulburări de ritm supraventriculare, tulburări de conducere atrioventriculare sau intraventriculare, ritm de cardiostimulare.

Ecocardiografice: fereastră acustică inadecvată, valvulopatii asociate mai mult decât ușoare cu excepția stenozei aortice, disfuncție sistolică globală VS exprimată prin FEVS <50% (calculată prin metoda Simpson), tulburări de cinetică segmentară, prezența unui gradient dinamic subvalvular aortic, imagine ecografică inadecvată pentru analiza off-line prin tehnica speckle tracking.

Toți pacienții care au îndeplinit inițial condițiile de mai sus au fost ulterior reevaluați din punct de vedere clinic: status funcțional, factori de risc cardiovascular, comorbidități asociate, semne de insuficiență cardiacă, greutatea, înălțimea, suprafața corporală, tensiunea arterială -

determinată în momentul examinării ecocardiografice. De asemenea s-au recoltat analize de laborator uzuale tuturor pacienților internați în secția de cardiologie, iar la o parte dintre aceștia s-a recoltat și probă de sânge în aceeași zi cu efectuarea ecografiei de studiu pentru a determina nivelul seric al BNP. Celelalte investigații paraclinice de tipul test ECG de efort, ecocardiografie de efort și/sau coronarografie au fost efectuate la indicația medicului curant ținând cont de statusul clinic al fiecărui pacient, de tratamentul avut în vedere și de acceptul pacientului în ceea ce privește indicația de înlocuire valvulară aortică în situațiile în care această recomandare s-a impus.

Protocolul studiului ecocardiografic

Achiziția imaginilor de studiu a fost realizată cu ajutorul ecografelor din cadrul laboratorului de ecocardiografie Euroecolab din Clinica de Cardiologie III a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C. C. Iliescu” - Vivid E9 și E95 (GE Healthcare, Horten, Norway), fiecare aparat fiind echipat cu câte o sondă transtoracică M4S.

Protocolul de achiziție a imaginilor de ecocardiografie transtoracică a cuprins, în afara secțiunilor standard din protocolul minim recomandat de Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară [28] :

- achiziționarea în apnee postexpiratorie cu un frame rate de 60-80 frame/sec a câte trei cicluri cardiace succesive obținute din fereastră apicală 4 camere, 2 camere, și respectiv ax lung, centrate la nivelul VS, utilizate ulterior pentru măsurarea off-line a deformării longitudinale globale a VS prin ecocardiografie speckle-tracking folosind modelul cu 17 segmente. [29]
- achiziționarea în apnee postexpiratorie cu o frecvență a framelor între 60-80 frame/sec a câte trei cicluri cardiace succesive obținute din fereastră apicală 4 camere, centrată la nivelul AS, evitând scurtarea acestuia, și asigurându-ne că endocardul atrial prezintă un contur adecvat pentru o trasare optimă. [8,30] Achizițiile au fost utilizate ulterior pentru măsurarea off-line a deformării longitudinale a AS prin ecocardiografie speckle-tracking.
- achiziționarea în apnee postexpiratorie cu o frecvență a framelor între 60-80 frame/sec a câte trei cicluri cardiace succesive, centrate la nivelul VD, și asigurându-ne că peretele liber al VD prezintă un contur adecvat pentru o trasare optimă. Achizițiile au fost utilizate ulterior pentru măsurarea off-line a deformării longitudinale a peretelui liber VD prin ecocardiografie speckle-tracking.

Toate imaginile achiziționate au fost stocate ulterior în format digital și exportate într-o stație de lucru separată dotată cu un software dedicat pentru analiză offline (EchoPAC PC, GE Medical Systems) care oferă posibilitatea efectuării analizei cantitative prin ecocardiografie speckle tracking pentru măsurarea parametrilor de deformare VS, AS și VD.

Conform recomandărilor actuale [28,31] s-au măsurat parametrii uzuali, inclusiv velocitățile maxime sistolică (S) și diastolice (precoce e' și tardivă a') obținute prin Doppler tisular pulsant la nivelul inelului mitral septal și lateral din incidență apicală 4 camere. Pentru estimarea noninvazivă a presiunilor de umplere VS a fost utilizat raportul dintre viteza maximă diastolică precoce a fluxului transmitral (unda E) și media velocităților diastolice precoce la nivelul inelului mitral septal și lateral (e' mediu). [28,31]

Examinarea pacienților incluși în studiu a inclus în plus față de protocolul mai sus menționat:

- **Evaluarea severității stenozei aortice** prin: măsurarea vitezei maxime a fluxului transvalvular aortic, calcularea gradientului mediu și AVA prin ecuația de continuitate. [32] AVA a fost indexată ulterior la suprafața corporală, folosindu-se o valoare prag de $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pentru definirea stenozei aortice severe. [1]
- **Impedanța valvulo-arterială (Zva)** - calculată folosind valoarea tensiunii arteriale sistolice măsurate în momentul examinării, valoarea gradientului mediu transaortic și volumul bătăie VS indexat la suprafața corporală conform formulei:
$$Zva = (TA \text{ sistolică} + G \text{ mediu transvalvular}) / \text{Volum bătăie indexat}$$
- **Presiunea arterială pulmonară sistolică (PAPs)** - estimarea PAPs a fost realizată pe baza vitezei maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană utilizând ecuația Bernoulli și a presiunii atriale drepte estimate pe baza diametrului și a colapsului inspirator al venei cave inferioare. [33] Pentru definirea prezenței HTP a fost utilizată valoarea prag de 40 mm Hg a PAPs. Această valoare a fost selectată pe baza unor studii anterioare care au evidențiat că intervalul fiziologic al PAPs în repaus poate ajunge până la 40 mm Hg în funcție de vârstă și indicele de masă corporală. [34,35]

Analiza deformării longitudinale AS

Pentru analiza off-line a deformării AS am trasat manual conturul atrial urmărind suprafața endocardului, iar grosimea regiunii de interes a fost ajustată astfel încât să se potrivească cu grosimea peretelui miocardic atrial analizat. Regiunea de interes este divizată în 6 segmente echidistante la nivelul cărora programul efectuează analiza prin speckle-tracking, furnizând pentru fiecare un rezultat de tip “approve” sau “fail” în funcție de calitatea analizei efectuate. Acest rezultat de tip “approve” sau “fail” depinde în mare parte de calitatea imaginii bidimensionale achiziționate. Segmentele care nu au fost validate au fost excluse din analiza ulterioară, iar pacienții care au avut mai mult de un segment nevalidat la nivelul miocardului AS au fost excluși din studiu. Telediastola VS a fost utilizată ca timp de referință pentru a defini linia de zero pentru curbele de deformare miocardică AS. Curbele de strain longitudinal pentru fiecare segment AS au fost generate de către soft și automat s-a efectuat și media lor. Astfel, au fost evaluate deformarea longitudinală globală sistolică și rata deformării (Sr) miocardice pentru fiecare componentă a funcției fazice atriale stângi: valoarea sistolică maximă a strainului longitudinal (AS ϵ) și Sr sistolic pentru funcția de rezervor (SSr), Sr diastolic precoce pentru funcția de conduct (ESr) și Sr diastolic tardiv (ASr) pentru funcția de pompă. (Figura 3.1.)

Toate măsurătorile de strain AS au fost efectuate de către un singur examinator experimentat. O reproductibilitate excelentă atât intra- cât și interobservatorie a fost evidențiată pentru toți parametrii de deformare AS: strain longitudinal sistolic AS ϵ (ICC: 0,98, 95% CI: 0,94 – 0,99, și ICC: 0,95, 95% CI: 0,87 – 0,98, respectiv), rata deformării sistolice SSr (ICC: 0,97, 95% CI: 0,91 – 0,99, și ICC: 0,95, 95% CI: 0,87 – 0,98, respectiv). SSr a avut o valoare mediană a coeficientului de variație de 8,2% pentru variabilitatea inter-observatorie și 5,8% pentru cea intra-observatorie.

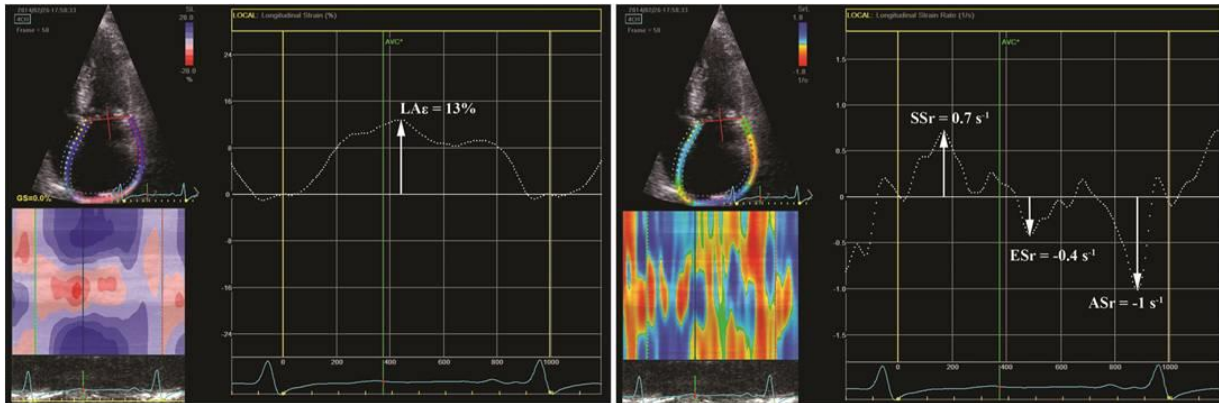


Figura 3.1. Parametrii de deformare AS evaluați prin ecografie bidimensională speckle-tracking la un pacient cu stenoză aortică severă simptomatic prin fenomene de insuficiență cardiacă. Panelul din stânga: curba de deformare longitudinală sistolică a AS. Panelul din dreapta: valorile medii ale parametrilor ratei deformării atriale stângi - SSr, ESr, și respectiv ASr. De notat valori reduse pentru toți parametrii de deformare AS comparativ cu valorile normale raportate în literatură pentru subiecții sănătoși. [36]

Analiza funcției sistolice VD

Evaluarea funcției sistolice a VD s-a efectuat atât prin parametri ecocardiografici convenționali, cât și prin parametri derivați din tehnici de tip TDI sau STE astfel: [28,33]

- excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE);
- viteza miocardică maximă sistolică a contracției longitudinale (S'_{tr}) la nivelul inelului tricuspidian lateral - înregistrată și măsurată prin tehnica TDI-PW în secțiune apicală 4-camere ajustată pentru a obține o aliniere cât mai bună;
- deformarea miocardică longitudinală sistolică a peretelui liber VD a fost analizată off-line utilizând tehnica speckle tracking. Conturul la nivelul endocardului peretelui liber VD a fost trasat în telesistolă, iar grosimea regiunii de interes a fost ajustată astfel încât să se potrivească cu grosimea peretelui miocardic analizat. Segmentele VD având calitate inadecvată au fost respinse de software. A fost obținut astfel strainul longitudinal al peretelui liber VD utilizând 3 segmente ca medie a deformării longitudinale sistolice a celor trei segmente ale acestuia – bazal, mediu și apical. Valorile sistolice maxime ale deformării și curbele de deformare miocardică au fost înregistrate și utilizate pentru comparație. (Figura 3.2.)
- variația procentuală a ariei VD (FAC, %) - definită ca:

$$FAC = \frac{\text{Aria telediastolică VD} - \text{Aria telesistolă VD}}{\text{Aria telediastolică VD}} \times 100.$$

Disfuncția sistolică VD (DSVD) a fost definită ca: TAPSE \leq 17 mm, deformarea miocardică longitudinală sistolică a peretelui liber VD \leq -21%, viteza maximă longitudinală sistolică a inelului tricuspidian lateral (S'_{tr}) \leq 9,5 cm/s, sau FAC \leq 35%. [28]

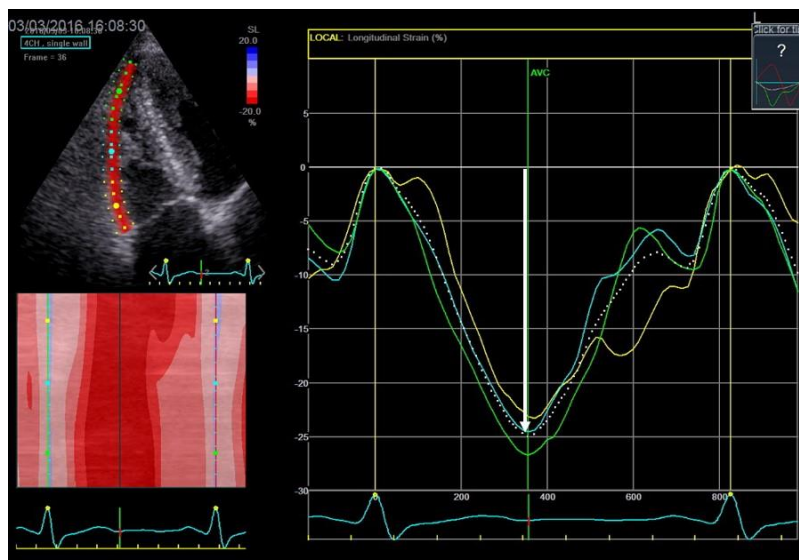


Figura 3.2. Evaluarea deformării longitudinale a peretelui liber VD prin ecografie bidimensională speckle-tracking din secțiunea apicală 4 camere centrată la nivelul VD. Linia punctată reprezintă valoarea medie a deformării celor 3 segmente ventriculare: valoarea strainului longitudinal al peretelui liber VD este -25%, în limite normale comparativ cu valorile normale raportate în literatură pentru subiecții sănătoși.

Ecocardiografia de efort

Pentru a confirma statusul asimptomatic, am efectuat în cazul a 24 de pacienți ecocardiografie de efort pe o bicicletă ergometrică atașată unei mese speciale de stres, conform unui protocol standardizat (creșterea rezistenței cu 25 W la fiecare 2 minute). Toți pacienții care au fost supuși ecografiei de efort au fost monitorizați continuu pe durata testului prin electrocardiogramă pe 12 derivații. Testul de efort a fost întrerupt atunci când frecvența cardiacă țintă a fost atinsă sau în cazul dezvoltării simptomelor, scăderii tensiunii arteriale sau apariției aritmiilor ventriculare.

Urmărirea pacienților

Deși acest studiu nu a avut ca obiectiv evaluarea rolului prognostic al parametrilor de funcție cardiacă, tuturor pacienților li s-au solicitat datele de contact în vederea urmăririi în timp a evoluției lor, proces care este încă în desfășurare. Cea mai mare parte dintre pacienții înrolați erau simptomatici în momentul intrării în studiu, ei având indicație de înlocuire valvulară. Pentru toți pacienții reinternati în clinică, fie în vederea intervenției chirurgicale, fie pentru efectuarea coronarografiei sau pentru agravarea simptomatologiei, au fost disponibile date clinice, ecocardiografice și angiografice. Datele de urmărire au fost obținute prin intermediul unor chestionare care au inclus informații legate de decesul de orice cauză, efectuarea intervenției de înlocuire valvulară aortică și de complicațiile precoce sau tardive postoperatorii. Datele de urmărire sunt disponibile doar pentru o parte dintre pacienți (82%) la momentul elaborării acestei lucrări.

Analiza statistică

Rezultatele au fost exprimate ca deviație medie și standard pentru variabilele continue distribuite normal sau mediana și percentilele 25/75 pentru variabilele continue distribuite anormal. Distribuția normală sau anormală a datelor a fost evaluată utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Pentru compararea mediilor s-a folosit testul t Student în cazul unei dispersii normale în cadrul eșantionului, iar pentru o dispersie anormală s-a utilizat testul Mann-

Whitney U. Pentru variabilele categoriale, rezultatele au fost exprimate ca număr și frecvență, iar pentru comparații am utilizat testele chi-square sau fisher exact atunci când a fost cazul. Am utilizat analiza ROC (Receiver Operating Curve) pentru a evalua acuratețea fiecărui parametru ecocardiografic în a prezice apariția evenimentului urmărit la pacienții studiați. Pentru a studia contribuția concomitentă a mai multor factori la apariția unui eveniment sau la magnitudinea unui efect s-a utilizat analiza multivariată: regresia lineară multiplă pentru variabile continue, regresia logistică pentru variabile dihotomice. Testul Jonckheere-Terpstra a fost utilizat pentru a analiza trendul unor parametri ecocardiografici în funcție de clasa funcțională NYHA. De asemenea am calculat coeficienții Kendall tau (τ) pentru a măsura efectul de asociere ordinală. În toate corelațiile au fost utilizate valorile logaritmice ale BNP. Ipotezele testate au fost considerate semnificative statistic la valoarea $p < 0.05$. A fost utilizat programul SPSS versiunea 20.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

Variabilitatea măsurătorilor parametrilor de deformare longitudinală AS a fost evaluată pe un lot de 15 pacienți cu stenoză aortică severă selecționați aleatoriu. Pentru reproductibilitatea inter-observatorie, două seturi de măsurători au fost repetate la o lună distanță de către același examinator. Reproductibilitatea a fost calculată utilizând coeficienții de corelație intraclasă (ICC). O valoare a ICC $\geq 0,8$ a indicat o reproductibilitate excelentă. [236] Am raportat valoarea mediană a coeficientului de variație pentru a ține cont de distribuția anormală a datelor.

Caracteristici ale populației studiate

Pe parcursul celor 4 ani de derulare a studiului, au fost supuși evaluării inițiale 361 de pacienți consecutivi cu stenoză aortică severă care au fost îndrumați către laboratorul de ecocardiografie Eurocolab din cadrul secției Cardiologie III a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu". După verificarea criteriilor de excludere mai sus menționate, la 262 de pacienți s-a efectuat ecocardiografie de studiu conform protocolului. Ulterior au fost excluși din analiza finală și pacienții la care nu s-a reușit efectuarea analizei offline prin tehnica speckle tracking (14 pacienți). Astfel, 248 de pacienți au constituit populația finală a studiului prezent, la aceștia efectuându-se ecocardiografie conform protocolului descris anterior.

Principalele caracteristici clinice ale acestor pacienți sunt prezentate în tabelul 3.1. În ceea ce privește statusul funcțional al pacienților la nivelul întregului lot de studiu, 46 de pacienți (18%) au fost asimptomatici, în timp ce 202 (82%) au acuzat simptome de insuficiență cardiacă (75% se aflau în clasa NYHA II, 24% în clasa NYHA III, iar 1% în clasa NYHA IV). Acest lucru poate fi explicat prin profilul clinicii în care s-a desfășurat studiul (un centru terțiar de cardiologie), mare parte dintre pacienți fiind adresați pentru evaluare în vederea intervenției de înlocuire valvulară aortică sau în vederea evaluării prin coronarografie în cazul pacienților cu angină.

Valorile plasmatiche ale BNP au fost disponibile în cazul a 126 de pacienți din cei 248 incluși în studiu întrucât recoltarea probelor de sânge pentru determinarea nivelului seric de BNP a fost la indicația medicului curant bazându-se atât pe indicația clinică, cât și pe disponibilitatea acestui test la momentul respectiv.

Explorarea coronarografică invazivă a fost efectuată la 189 de pacienți, tot la indicația medicului curant, și a fost notată prezența leziunilor coronariene semnificative (> 50%). La nivelul întregului lot studiat, 35 de pacienți (18%) au asociat leziuni semnificative coronariene.

Tabel 3.1. Caracteristici clinice și demografice ale lotului pacienților cu stenoză aortică

Variabile	Lotul studiat (n=248)
Vârsta, ani	66±11
Bărbați, n (%)	137 (55)
Indice de masă corporală, kg/m ²	28±5
Suprafața corporală, m ²	1,8±0,2
Obezitate, n (%)	79 (31)
TAS, mm Hg	131±21
TAD, mm Hg	72±13
PP, mm Hg	60±17
Statusul simptomatic	
Orice simptom, n (%)	202 (81)
Angină, n (%)	124 (50)
Sincopă, n (%)	44 (17)
Clasa NYHA	2,1±0,6
Factori de risc cardiovascular, n (%)	
Hipertensiune arterială	175 (71)
Diabet zaharat	49 (20)
Dislipidemie	199 (80)
Fumat	44 (18)
Leziuni coronariene semnificative*, n (%)	35 (18)
Boală renală cronică, n (%)	47 (19)
BNP, pg/ml*	161 (71-285)

*, Coronarografia a fost efectuată la 189 de pacienți, în timp ce valorile serice ale BNP au fost disponibile la 126 de pacienți.

Cea mai mare parte dintre pacienții cu stenoză aortică severă studiați s-au încadrat în categoria hipertrofiei concentrice VS (210 pacienți, 84,6%), rezultat similar cu datele raportate în literatură [37], în timp ce 22 de pacienți (8,9%) au prezentat remodelare concentrică, 13 (5,2%) hipertrofie excentrică, iar 3 pacienți (1,3%) au avut o geometrie VS normală.

CAPITOLUL 4. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența insuficienței cardiace la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

4.1. Rezultate

Pentru a testa prima ipoteză a cercetării noastre, am împărțit cei 248 de pacienți incluși în studiu în două grupuri pe baza prezenței sau absenței simptomelor de insuficiență cardiacă: simptomatici (202 de pacienți) și asimptomatici (46 de pacienți). Statusul asimptomatic a fost confirmat prin efectuarea unui test electrocardiografic sau ecocardiografic de efort, în funcție de indicația clinică. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu stenoză aortică severă în cele două grupuri studiate (asimptomatici versus simptomatici) sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Tabel 4.1. Caracteristici clinice și demografice ale celor două grupuri studiate

Variabile	Asimptomatici (n=46)	Simptomatici (n=202)	P
Vârsta, ani	65±11	66±11	0,6
Bărbați, n (%)	30 (65)	107 (53)	0,2
Indice de masă corporală, kg/m ²	27±4	28±5	0,3
Suprafața corporală, m ²	1,9±0,2	1,8±0,2	0,1
Obezitate, n(%)	15 (32)	64 (31)	0,9
TAS, mm Hg	132±20	131±21	0,7
TAD, mm Hg	72±11	71±13	0,6
PP, mm Hg	60±16	60±17	0,9
Factori de risc cardiovascular, n (%)			
Hipertensiune arterială	27 (59)	148 (73)	0,2
Diabet zaharat	6 (13)	43 (21)	0,5
Dislipidemie	31 (67)	168 (83)	0,4
Fumat	4 (8)	40 (19)	0,6
Leziuni coronariene semnificative*, n (%)	3 (12)	32 (19)	0,6
Boală renală cronică, n (%)	3 (7)	44 (22)	0,2
BNP, pg/ml*	121 (49-160)	203 (78-334)	<0,001

Nu au fost diferențe semnificative statistic între pacienții asimptomatici și cei simptomatici în ceea ce privește vârsta, sexul, indicele de masă corporală și valorile tensiunii arteriale la momentul examinării ecocardiografice. De asemenea prevalența factorilor de risc

cardiovascular și a comorbidităților asociate (boală renală cronică) a fost similară între cele două grupuri studiate. Așa cum era de așteptat, pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă au avut valori plasmatiche ale BNP semnificativ mai mari comparativ cu cei asimptomatici ($p < 0,001$).

Comparativ cu pacienții asimptomatici, cei simptomatici au prezentat un grad mai important de obstrucție valvulară aortică ($p < 0,007$ pentru toți parametrii de severitate a stenozei aortice). Geometria VS (volumul, grosimea parietală relativă, masa), volumul bătaie, cât și FEVS au fost similare în cele două categorii studiate de pacienți cu stenoză aortică severă ($p > 0,3$ pentru toți parametrii) în ciuda valorilor AVAi semnificativ mai mici la cei simptomatici ($0,40 \pm 0,09$ vs. $0,44 \pm 0,08$ cm^2/m^2 , $p = 0,001$). Deși FEVS a fost similară între cele două loturi studiate, pacienții simptomatici au prezentat vitezi miocardice maxime sistolice înregistrate prin TDI-pulsat la nivelul inelului mitral septal semnificativ mai mici ($p < 0,001$). Mai mult, strainul longitudinal global VS evaluat prin STE a fost net mai alterat la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă comparativ cu cei asimptomatici ($-16,2 \pm 3,9$ vs. $-14,7 \pm 3,5\%$, $p = 0,02$). (Tabel 4.2.) Referitor la parametrii ecocardiografici utilizați pentru evaluarea și gradarea severității disfuncției diastolice VS, nu au fost diferențe semnificative statistic privind raportul E/A, timpul de decelerare a undei E și valorile PAPs între cele două loturi analizate ($p > 0,2$ pentru toți parametrii). Pe de altă parte, pacienții simptomatici au avut un raport E/e' mediu semnificativ mai mare comparativ cu cei asimptomatici, sugerând presiuni de umplere VS mai mari ($p = 0,01$). (Tabel 4.2.)

Tabel 4.2. Parametrii de funcție sistolică și diastolică VS în cele două grupuri studiate

Variabile	Asimptomatici (n=46)	Simptomatici (n=202)	P
<i>Funcție sistolică VS</i>			
FEVS, %	63±6	63±6	0,7
VBVSi, ml/m ²	46±7	46±9	0,8
S septal, cm/s	6,1±1,4	5,3±1,3	<0,001
S lateral, cm/s	6,8±1,6	6,3±1,4	0,05
SLG VS, %	-16,2±3,9	-14,7±3,5	0,02
<i>Funcție diastolică VS</i>			
E/A	0,96±0,37	1,00±0,49	0,6
TDE, ms	228±58	227±60	0,9
E/e' mediu	13,0±4,1	15,0±5,8	0,01
PAPs, mm Hg*	32±10	34±8	0,3

Dimensiunile AS au fost semnificativ mai mari la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă comparativ cu cei asimptomatici (Tabel 4.3.). În ceea ce privește funcția AS, pacienții simptomatici au prezentat viteza maximă diastolică tardivă a' înregistrată prin TDI-PW la nivelul inelului mitral septal semnificativ mai mică ($p = 0,003$), în timp ce a existat doar o tendință de a avea valori mai scăzute și ale vitezei maxime diastolice tardive a' la

nivelul inelului mitral lateral ($p=0,07$). (Tabel 4.3.) Mai mult, toți parametrii de deformare miocardică longitudinală AS, evaluați prin speckle-tracking, au prezentat valori semnificativ mai mici la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă comparativ cu cei asimptomatici. (Tabel 4.3.)

Tabel 4.3. Dimensiunile și funcția atrială stângă în cele două grupuri studiate

Variabile	Asimptomatici (n=46)	Simptomatici (n=202)	P
Aria AS indexată, cm^2/m^2	12±3	14±3	0,02
Volum AS indexat, ml/m^2	42±11	46±12	0,04
Funcția AS – TDI-PW			
a' septal, cm/s	8,8±2,1	7,7±2,1	0,003
a' lateral, cm/s	9,1±2,3	8,3±2,4	0,07
Funcția AS – 2D-STE			
AS ϵ , %	22,5±8,0	17,7±7,2	<0,001
SSr, s^{-1}	1,1±0,3	0,9±0,3	<0,001
ESr, s^{-1}	-0,8±0,3	-0,6±0,3	<0,001
ASr, s^{-1}	-1,5±0,6	-1,2±0,5	<0,001

La nivelul întregului lot de pacienți cu stenoză aortică severă am observat o tendință la valori semnificativ mai mici ale AS ϵ ($\tau=-0,22$, $p<0,001$), SSr ($\tau=-0,24$, $p<0,001$) și SLG VS ($\tau=0,21$, $p<0,001$) odată cu creșterea clasei NYHA. (Figura 4.1.A, 4.1.B, 4.1.C) De asemenea am observat valori progresiv crescânde ale raportului E/e' mediu ($\tau=0,20$, $p=0,003$) odată cu creșterea clasei funcționale NYHA. (Figura 4.1.D).

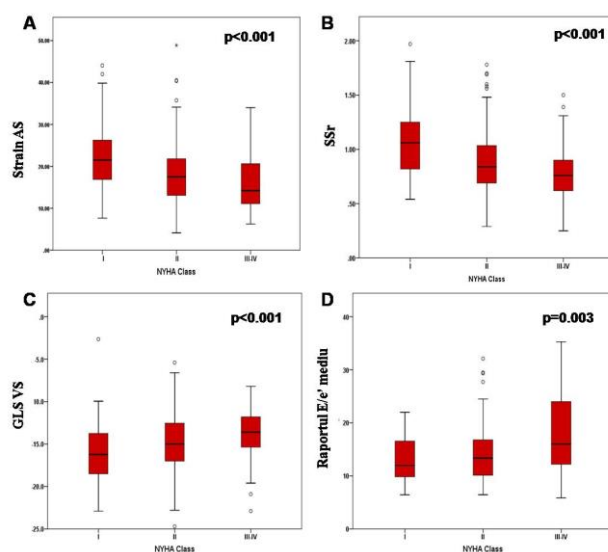


Figura 4.1. Se observă o tendință semnificativă la valori progresiv mai scăzute ale strainului atrial stâng (A), SSr (B) și SLG VS (C), precum și la valori progresiv mai mari ale raportului E/e' mediu (D) odată cu creșterea clasei funcționale NYHA.

Corelațiile statusului simptomatic la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată sunt prezentate în Tabelul 4.4. La analiza univariată următorii parametri s-au dovedit determinanți ai statusului funcțional la pacienții analizați cu stenoză aortică severă: valorile plasmatiche ale BNP, toți parametrii de severitate a stenozei aortice, viteza maximă sistolică la nivel septal și SLG dintre parametrii de funcție sistolică VS, raportul E/e' mediu, dimensiunile și parametrii de funcție AS (evaluată prin STE).

Tabelul 4.4. Corelațiile simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică

Variabile	Analiza univariată			Analiza multivariată		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Vârsta	1,01	0,98-1,03	0,6	0,98	0,95-1,0	0,5
lnBNP	2,03	1,34-3,09	0,001	-	-	-
Severitatea SA						
Viteza maximă	1,98	1,22-3,21	0,005	-	-	-
Gradient mediu	1,03	1,01-1,05	0,009	-	-	-
AVA	0,04	0,01-0,26	0,001	0,12	0,02-0,96	0,04
AVAi*	0,56	0,39-0,81	0,002	-	-	-
Funcția sistolică VS						
S septal	0,64	0,49-0,83	0,001	0,94	0,67-1,3	0,7
S lateral	0,79	0,63-1,01	0,06	-	-	-
SLG VS	1,13	1,02-1,25	0,02	-	-	-
Funcția diastolică VS						
Raportul E/e' mediu	1,08	1,01-1,16	0,04	1,02	0,94-1,1	0,6
Dimensiunile AS						
Aria indexată	1,16	1,03-1,32	0,02	-	-	-
Volum maxim indexat	1,03	1,00-1,06	0,04	0,99	0,96-1,03	0,9
Funcția AS (STE)						
AS _ε	0,93	0,89-0,97	<0,001	-	-	-
SSr*	0,77	0,69-0,87	<0,001	0,84	0,73-0,96	0,01
ASr*	1,11	1,04-1,17	0,001	-	-	-
ESr*	1,16	1,06-1,28	0,001	-	-	-

OR – Odds ratio; IC – interval de confidență; SLG VS – strain longitudinal global al ventriculului stâng; AS_ε – strain sistolic maxim al atrului stâng; SSr – rata deformării sistolice a atrului stâng; ESr – rata deformării diastolice precoce a atrului stâng; ASr – rata deformării diastolice tardive a atrului stâng. *, valorile sunt exprimate pentru creșterea cu 0,1 cm²/m² pentru AVAi și cu 0,1/sec pentru parametrii ratei de deformare ai atrului stâng.

Am efectuat analiza ROC pentru a aprecia acuratețea fiecărui parametru ecocardiografic utilizat pentru evaluarea severității stenozei aortice, a funcției sistolice și diastolice VS, și a dimensiunilor și funcției AS în a identifica prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă studiați. Referitor la parametrii de deformare longitudinală AS evaluați prin speckle-tracking, cea mai puternică corelație cu prezența simptomelor de

insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă a fost evidențiată pentru SSr (aria de sub curbă 0,72 la analiza ROC), cu o valoare cut-off de 0,89 s⁻¹ (sensibilitate 72%, specificitate 62%). (Figura 4.2.)

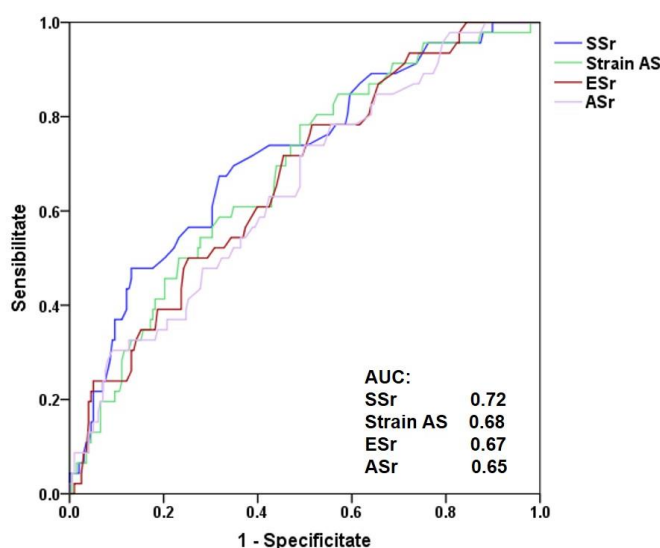


Figura 4.2. Curbele ROC pentru parametrii de deformare longitudinală a atrului stâng în identificarea simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată. Cea mai puternică corelație cu prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la această categorie de pacienți a fost obținută pentru SSr (aria de sub curbă 0,72), cu o valoare cut-off de 0,89 s⁻¹ (sensibilitate 72%, specificitate 62%).

La analiza multivariată, doar AVA și SSr s-au corelat independent cu prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată (AVA: OR=0,12, 95% IC 0,02 - 0,96, p=0,04; SSr: OR=0,84, 95% IC 0,73 - 0,96, p=0,01). (Tabel 4.4.)

Vârsta înaintată (coef. $\beta = -0.14$, p=0.04), valorile absolute scăzute ale SLG VS (coef. $\beta = 0.28$, p<0.001), AS dilatat (coef. $\beta = -0.25$, p<0.001), precum și valorile crescute ale raportului E/e' mediu (coef. $\beta = -0.16$, p=0.03) s-au corelat independent cu valorile scăzute ale SSR la analiza multivariată.

4.2. Concluzii

Cele mai importante rezultate ale acestui studiu au fost: 1) deformarea longitudinală AS este semnificativ alterată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată comparativ cu cei asimptomatici; 2) rata deformării longitudinale maxime sistolice (SSr) și aria valvei aortice au fost singurii parametri care s-au corelat independent cu prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la această categorie de pacienți; 3) valori mai scăzute ale parametrilor de deformare longitudinală AS au fost observate odată cu creșterea clasei funcționale NYHA la pacienții studiați.

Funcția de rezervor AS ar putea fi considerată un marker al efectului de lungă durată al obstacolului valvular aortic asupra performanței miocardice globale. Evaluarea ecocardiografică non-invazivă a funcției AS prin tehnica avansată de tipul speckle-tracking ar

putea deveni un instrument foarte util pentru stratificarea riscului la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă, deși pentru a confirma această ipoteză sunt necesare studii prospective pe un număr de pacienți mai mare.

CAPITOLUL 5. Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența hipertensiunii pulmonare în repaus la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

Pentru a testa cea de-a doua ipoteză a studiului nostru am selectat dintre cei 248 de pacienți incluși inițial în studiu pe aceia la care am putut estima PAPs non-invaziv, prin intermediul ecocardiografiei Doppler, conform protocolului descris la capitolul “Metodologia generală a cercetării”. Ulterior, pentru a nu influența rezultatele studiului, am exclus din analiză și pe acei pacienți la care angiografia coronariană efectuată în cadrul internării a decelat leziuni coronariene semnificative (>50%). Astfel, un număr de 108 pacienți (66±12 ani, 54% bărbați) cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată a constituit lotul final al acestui substudiu.

5.1. Rezultate

Majoritatea pacienților analizați în acest substudiu au prezentat stenoză aortică severă simptomatică (76%). Boala renală cronică a fost decelată la 13% dintre pacienți, iar 67% au asociat istoric de hipertensiune arterială. Valorile serice ale BNP au fost disponibile la 45 de pacienți și au fost cuprinse în intervalul 11-2293 pg/ml, valoarea mediană fiind 198 pg/ml (66-338 pg/ml). Toți pacienții incluși în studiu au avut FEVS păstrată (FEVS medie 63±6%). Valoarea medie a PAPs (estimată prin ecocardiografie Doppler) în populația substudiului nostru a fost 33±8 mm Hg.

Pentru a testa ipoteza cercetării noastre am împărțit cei 108 de pacienți incluși în studiu în două grupuri pe baza prezenței sau absenței HTP: grupul 1, HTP prezentă - 20 de pacienți (18,5%), cu o medie a valorilor PAPs de 47±6 mmHg; grupul 2, HTP absentă - 88 de pacienți (81,5%), cu o medie a valorilor PAPs de 30±5 mm Hg.

Caracteristicile clinice și demografice ale celor două grupuri analizate de pacienți cu stenoză aortică și FEVS păstrată sunt prezentate în Tabelul 5.1. Distribuția pe sexe a fost similară în cele două loturi de pacienți analizați ($p=0,06$). Mai mult, nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri studiate în ceea ce privește suprafața corporală ($p=0,3$) și prevalența anginei ($p=0,4$) sau a episoadelor sincopale ($p=0,5$). Pacienții cu stenoză aortică severă care asociau HTP au fost mai vârstnici ($p=0,05$), au avut valori mai mari ale BNP ($p=0,05$) și au avut tendința de a fi într-o clasă funcțională NYHA mai avansată ($p=0,07$) comparativ cu pacienții cu stenoză aortică severă fără HTP. De asemenea, pacienții din grupul 1 au asociat mai frecvent istoric de hipertensiune arterială ($p=0,01$), deși valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în momentul examinării ecocardiografice au fost similare între cele două loturi studiate ($p=0,1$ și respectiv $p=0,9$). Mai mult, pacienții cu stenoză aortică severă și HTP au asociat mai frecvent diabet zaharat ($p=0,03$) și boală renală cronică ($p=0,03$) comparativ cu cei fără HTP.

Tabel 5.1. Caracteristicile clinice și demografice ale celor două loturi de studiu

Variabile	HTP prezentă (n=20)	HTP absentă (n=88)	P
Vârsta, ani	71±9	65±12	0,05
Bărbați, n(%)	7 (35)	51 (58)	0,06
Indice de masă corporală, kg/m ²	28±4	27±4	0,1
Suprafața corporală, m ²	1,7±0,2	1,8±0,2	0,3
Obezitate, n(%)	5 (25)	19 (22)	0,7
TAS, mm Hg	136±25	127±20	0,1
TAD, mm Hg	70±17	70±13	0,9
PP, mm Hg	66±20	56±16	0,07
Status simptomatic, n(%)			
Orice simptom	17 (85)	65 (74)	0,2
Angină	11 (55)	38 (43)	0,4
Sincopă	5 (25)	16 (18)	0,5
Clasa funcțională NYHA	2,2±0,6	1,9±0,7	0,07
Factori de risc cardiovasculari, n(%)			
Hipertensiune arterială	18 (90)	54 (61)	0,01
Diabet zaharat	8 (40)	7 (8)	0,03
Dislipidemie	3 (15)	24 (27)	0,5
Fumat	3 (15)	9 (10)	0,9
Boală renală cronică, n(%)	8 (40)	6 (7)	0,03
BNP, pg/ml	392 (215-749)	182 (51-309)	0,05

Obezitatea a fost definită ca indicele de masă corporală ≥ 30 kg/m².

Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri cu privire la parametrii ecocardiografici de severitate a stenozei aortice.

Geometria VS, volumul bătaie, FEVS și deformarea longitudinală globală a acestuia au fost similare între cele două loturi de pacienți analizați ($p > 0,2$ pentru toate variabilele). (Tabel 5.2.) Comparativ cu pacienții fără HTP, cei care au asociat HTP au prezentat o funcție diastolică VS semnificativ mai alterată, exprimată prin valori mai mari ale raportului E/A ($p = 0,009$) și ale raportului E/e' mediu ($p = 0,03$), precum și prin valori mai mici ale timpului de decelerare a undei E ($p = 0,001$). (Tabel 5.2.)

Nu au fost diferențe semnificative între cele două loturi analizate cu privire la dimensiunile și parametrii ecocardiografici de funcție sistolică VD, inclusiv strainul longitudinal global. (Tabel 5.3.)

Tabel 5.2. Parametrii de geometrie și funcție VS în cele două grupuri

Variabile	HTP prezentă (n=20)	HTP absentă (n=88)	P
Masa indexată, g/m ²	148±31	144±36	0,6
VTDVSi, ml/m ²	48±12	51±15	0,3
VTSVSi, ml/m ²	18±7	19±7	0,6
FEVS, %	63±6	63±6	0,8
VBVSi, ml/m ²	47±9	48±8	0,6
S septal, cm/s	5,0±1,2	5,4±1,3	0,2
S lateral, cm/s	6,4±1,1	6,3±1,3	0,7
SLG, %	-15,2±3,9	-14,9±3,4	0,8
Raportul E/A	1,3±0,6	0,9±0,4	0,009
TDE, msec	193±46	242±61	0,001
E/e' septal	20,7±7,9	15,6±6,4	0,005
E/e' mediu	18,1±5,9	14,8±6,1	0,03

Dimensiunile AS au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților cu stenoză aortică și HTP prezentă. (Tabel 5.4.) În ceea ce privește funcția AS, pacienții cu stenoză aortică severă, FEVS păstrată și HTP au avut valori semnificativ mai mici ale vitezei maxime diastolice tardive a' atât la nivel septal cât și lateral ($p < 0,001$ și respectiv $p = 0,04$) comparativ cu cei fără HTP. Mai mult, comparativ cu cei fără HTP, pacienții care au asociat HTP au prezentat valori net mai reduse ale deformării longitudinale globale AS, precum și ale parametrilor ratei de deformare a acestuia ($p = 0,001$ pentru ASE; $p = 0,005$ pentru ESr, și $p < 0,001$ pentru SSr și ASr) (Tabel 5.4.), ca o consecință a funcțiilor de rezervor, conduct și respectiv de pompă AS mai alterate în cazul acestora din urmă.

Tabel 5.3. Dimensiunile și parametrii de funcție sistolică VD în cele două grupuri studiate

Variabile	HTP prezentă (n=20)	HTP absentă (n=88)	P
DVD, mm	31±3	30±3	0,9
GPLVD, mm	4,9±0,9	4,5±1,1	0,1
TAPSE, mm	23±3	23±3	0,6
FAC, %	49±10	47±9	0,6
S'tr, cm/s	11,9±2,6	12,9±2,4	0,2
SLG VD, %	-20,6±3,8	-20,3±4,3	0,8
SIVε, %	-13,5±3,8	-14,6±3,9	0,6
PLVDε, %	-27,3±5,8	-26,4±5,8	0,3

Tabel 5.4. Dimensiunile și funcția AS în cele două grupuri studiate

Variabile	HTP prezentă (n=20)	HTP absentă (n=88)	P
Aria AS indexată, cm ² /m ²	15±3	13±3	0,004
Volumul maxim AS indexat, ml/m ²	60±20	46±15	<0,001
Funcția AS – TDI - PW			
a' septal, cm/s	6,3±1,8	8,4±2,1	<0,001
a' lateral, sm/s	7,2±3,1	8,9±2,3	0,04
Funcția AS – 2D STE			
AS _E , %	14,9±4,6	20,1±8,9	0,001
SSr, s ⁻¹	0,7±0,2	0,9±0,3	<0,001
ESr, s ⁻¹	-0,5±0,1	-0,7±0,4	0,005
ASr, s ⁻¹	-0,9±0,4	-1,3±0,6	<0,001

La analiza univariată, următorii parametri s-au corelat cu prezența HTP la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată: vârsta, istoricul de hipertensiune arterială și diabet zaharat, parametrii ecocardiografici de evaluare a funcției diastolice VS (velocitatea maximă a undei E la nivelul fluxului transmitral, raportul E/A, timpul de decelerare a undei E și raportul E/e' mediu), precum și dimensiunile AS (Tabel 5.5.). Mai mult, HTP s-a corelat negativ la pacienții analizați cu parametrii ecocardiografici de funcție AS (velocitatea maximă diastolică tardivă a' la nivel septal și lateral, strainul și parametrii de strain-rate pentru funcția contractilă, conduct și respectiv de rezervor AS). (Tabel 5.5.) În schimb, nu a fost obiectivată nicio corelație între prezența HTP și geometria sau parametrii ecocardiografici de funcție sistolică VS (inclusiv deformarea longitudinală globală a acestuia), dimensiunile sau parametrii de funcție sistolică VD (incluzând parametrii de deformare a acestuia), sau severitatea stenozei aortice. (Tabel 5.5.)

Dintre toți parametrii ecocardiografici de evaluare a funcției diastolice VS și de deformare longitudinală AS care s-au corelat semnificativ ($p < 0,05$) cu prezența HTP la analiza univariată, i-am selectat pentru regresia logistică multivariată cu scopul identificării determinanților independenți ai HTP pe aceia din fiecare categorie mai sus menționată care au prezentat aria de sub curbă cea mai mare la analiza ROC. Cel mai bun rezultat în a prezice prezența HTP la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată a fost obținut pentru ASr (aria de sub curbă 0,78) (Figura 5.1.). Astfel, următoarele variabile au fost introduse în modelul construit pentru analiza multivariată: vârsta, istoricul asociat de hipertensiune arterială, raportul E/e' mediu, volumul maxim indexat al atriului stâng și ASr. Rata deformării diastolice tardive a atriului stâng (ASr), reflectând funcția de pompă a acestuia, s-a dovedit a fi singurul determinant independent al hipertensiunii pulmonare la pacienții studiați ($p = 0,04$).

Tabel 5.5. Corelații ale prezenței HTP la pacienții cu SA severă și FEVS păstrată

Variabile	Coefficient Spearman	P
Vârsta	0,20	0,04
Hipertensiune arterială	0,25	0,03
Diabet zaharat	0,30	0,04
Parametrii de funcție VS		
Masa VS indexată	0,07	0,7
VTDVSi	-0,05	0,4
VTSVSi	-0,04	0,6
FEVS, %	-0,03	0,8
SLG VS	-0,01	0,8
Raportul E/A	0,31	0,002
TDE	-0,307	0,002
Raportul E/e' mediu	0,26	0,04
Dimensiunile și funcția AS		
Volumul indexat AS	0,34	<0,001
a' septal	-0,41	<0,001
a' lateral	-0,23	0,01
AS _ε	-0,23	0,02
SSr	-0,25	0,02
ESr	0,17	0,01
ASr	0,38	0,002
Parametrii de severitate SA		
AVAi	-0,05	0,5
Gradientul mediu transvalvular	-0,03	0,8
Velocitatea maximă transvalvulară	-0,01	0,8
Parametrii funcției VD		
SLG VD, %	-0,10	0,8
SIV _ε , %	0,14	0,3
PLVD _ε , %	-0,10	0,6
TAPSE, mm	0,08	0,6
FAC, %	0,02	0,6
S ^{tr} , cm/s	-0,18	0,1

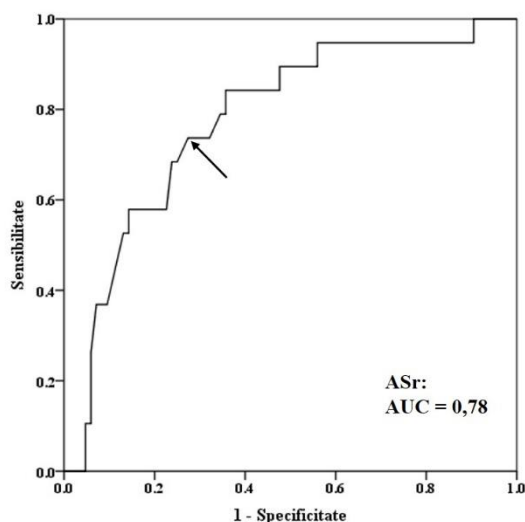


Figura 5.1. Curba ROC pentru rata deformării diastolice tardive (ASr) a atrului stâng în identificarea prezenței hipertensiunii pulmonare la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată (aria de sub curbă 0,78).

5.2. Concluzii

În concluzie, comparativ cu cei fără HTP, pacienții cu stenoză aortică severă izolată, FEVS păstrată și care au asociat HTP au prezentat dimensiunile AS semnificativ mai mari, funcția AS net mai alterată, precum și un grad mai mare de disfuncție diastolică VS. Funcția de pompă AS, reflectată de rata deformării longitudinale diastolice tardive, a fost singurul determinant independent al prezenței HTP la această categorie de pacienți. Sunt necesare însă studii prospective pe un număr mai mare de pacienți care să confirme rezultatele studiului nostru. Astfel, evaluarea parametrilor funcției AS ar putea deveni un instrument util în identificarea pacienților cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată care prezintă un risc crescut de dezvoltare HTP în repaus. Totodată, parametrii de funcție AS (evaluați prin tehnica speckle-tracking) ar putea fi încorporați în evaluarea ecocardiografică de rutină și îngrijirea pacienților cu stenoză aortică.

CAPITOLUL 6. Studiul prevalenței și determinantilor disfuncției sistolice a ventriculului drept la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată

Pentru a testa cea de-a treia ipoteză a studiului nostru am selectat dintre cei 248 de pacienți incluși inițial în studiu pe aceia la care a fost posibilă măsurarea tuturor parametrilor ecografici de funcție sistolică VD și pe aceia la care am putut estima PAPs non-invaziv, prin intermediul ecocardiografiei Doppler, conform protocolului descris la capitolul “Metodologia generală a cercetării”. Ulterior, pentru a nu influența rezultatele studiului, am exclus din analiză și pe acei pacienți la care angiografia coronariană efectuată în cadrul internării a decelat leziuni coronariene semnificative (>50%). Astfel, un număr de 168 pacienți (67±11 ani, 49% bărbați) cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată a constituit lotul final al acestui substudiu.

6.1. Rezultate

Dintre cei 168 de pacienți analizați în acest substudiu, 136 (81%) au fost simptomatici: 135 au acuzat simptome de insuficiență cardiacă, 79 angină, iar 27 episoade sincopale. Disfuncția sistolică VD a fost obiectivată la 40 de pacienți (23,8%). Am împărțit cei 168 de pacienți în două grupuri în funcție de prezența sau absența disfuncției sistolice de VD.

Nu au fost diferențe semnificative cu privire la vârsta, genul, suprafața corporală, valorile tensiunii arteriale din momentul evaluării ecografice, precum și prevalența factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților asociate între cele două loturi de pacienți analizați. (Tabel 6.1.)

Tabel 6.1. Caracteristici clinice și demografice ale celor două loturi studiate

Variabile	DSVD prezentă (n=40)	DSVD absentă (n=128)	P
Vârsta	66±10	67±11	0,6
Bărbați, n(%)	19 (47,5)	64 (50)	0,8
Suprafața corporală, m ²	1,83±0,22	1,80±0,19	0,5
TAS, mm Hg	128±19	129±19	0,9
TAD, mm Hg	69±13	68±13	0,8
PP, mm Hg	59±16	61±16	0,7
Stausul simptomatic			
Orice simptom, n(%)	34 (85)	102 (79,7)	0,5
Angină, n(%)	19 (47,5)	60 (46,9)	0,7
Sincopă, n(%)	9 (22,5)	18 (14,1)	0,2
Clasa NYHA	2,2±0,7	2,0±0,6	0,1
Clasa NYHA >II, n(%)	34 (85)	101 (78,9)	0,5
Factori de risc cardiovasclar, n(%)			
Hipertensiune arterială	30 (75)	87 (67,9)	0,6
Diabet zaharat	7 (17,5)	22 (17,2)	0,9
Dislipidemie	32 (80)	98 (76,6)	0,5
Boală renală cronică, n(%)	8 (20)	25 (19,5)	0,9
BNF*, pg/ml	125 (69-348)	147 (51-253)	0,6

Valorile plasmaticе BNP au fost disponibile la 75 (44,6%) de pacienți întrucât recoltarea probelor de sânge pentru determinarea nivelului seric de BNP s-a realizat la recomandarea medicului curant bazându-se atât pe indicația clinică, cât și pe disponibilitatea acestui test la momentul respectiv.

Gradul de severitate a obstrucției valvulare aortice a fost similar între cele două loturi de pacienți studiați ($p > 0,2$ pentru toți parametrii). De asemenea nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri analizate cu privire la categoriile de stenoză aortică clasificate în funcție de volumul bătaie VS indexat la suprafața corporală și gradientul mediu transvalvular aortic.

Geometria VS, volumul bătaie și FEVS au fost similare între cele două grupuri studiate ($p > 0,2$ pentru toți parametrii). (Tabel 6.2.) În ciuda faptului că velocitățile miocardice sistolice maxime S la nivelul inelului mitral septal nu au fost diferite între cele două loturi de pacienți analizați ($p = 0,1$), deformarea miocardică longitudinală globală VS a fost semnificativ mai alterată în grupul celor care au prezentat disfuncție sistolică VD ($-13,9 \pm 3,5$ vs. $-15,5 \pm 3,4$ %, $p = 0,01$).

Tabel 6.2. Geometria și funcția sistolică VS în cele două loturi studiate

Variabile	DSVD prezentă (n=40)	DSVD absentă (n=128)	P
DTDVS, mm	49±5	47±5	0,2
DTSVS, mm	29±5	29±5	0,9
GPR	0,54±0,09	0,53±0,07	0,9
Masa VS, g/m ²	147±40	137±33	0,1
VTDVSi, ml/m ²	51±18	52±15	0,7
VTSVSi, ml/m ²	19±8	19±7	0,6
VBVSi, ml/m ²	32±11	32±9	0,8
FEVS, %	63±6	63±6	0,8
S septal, cm/s	5,1±1,5	5,4 ±1,2	0,1
SLG, %	-13,9±3,5	-15,5±3,4	0,01

În ceea ce privește funcția diastolică VS, pacienții cu disfuncție sistolică de VD au asociat un raport E/e' mediu semnificativ mai mare comparativ cu cei cu funcție sistolică VD normală ($17,9 \pm 6,9$ vs. $14,7 \pm 5,4$, $p = 0,03$), în timp ce restul parametrilor au fost similari între cele două grupuri analizate (raportul E/A, timpul de decelerare a undei E, volumul maxim AS și valoarea PAPS în repaus – $p > 0,2$ pentru toți parametrii). (Tabel 6.3.)

Impedanța valvulo-arterială ca expresie a postsarcinii globale VS a fost similară în cele două loturi de pacienți ($p = 0,5$).

Funcția de rezervor AS, exprimată prin strainul sistolic global evaluat prin ecocardiografie speckle-tracking, a avut o tendință de a fi mai alterată în lotul pacienților cu disfuncție sistolică de VD, însă nu a atins semnificația statistică ($16,4 \pm 7,4$ vs. $19,1 \pm 7,9$ %, $p = 0,06$).

Dimensiunile cavitaților drepte au fost similare între cele două grupuri analizate (diametru medio-lateral atriu drept: 35 ± 5 vs. 36 ± 4 mm, $p = 0,4$; diametru bazal ventricul drept: 31 ± 4 vs. 31 ± 4 mm, $p = 0,6$).

Tabel 6.3. Parametrii de funcție diastolică VS în cele două loturi studiate

Variabile	DSVD prezentă (n=40)	DSVD absentă (n=128)	P
Volum maxim AS, ml/m ²	46±12	46±12	0,7
E/A	1,0±0,5	1,0±0,4	0,9
TDE, msec	232±61	227±60	0,7
E/e' mediu	17,9±6,9	14,7±5,4	0,03
PAPs*, mm Hg	33±6	34±8	0,8
PAPs ≥ 40 mm Hg, n(%)	4 (10)	18 (14)	0,9

Analiza de regresie logistică univariată a evidențiat următorii determinanți semnificativi statistic ai prezenței disfuncției sistolice de VD la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată: deformarea longitudinală globală VS (OR 1,14, 95% IC 1,02-1,27, p=0,01) și raportul E/e' mediu (OR 1,09, 95% IC 1,02-1,16, p=0,01). (Tabel 6.4.)

Tabelul 6.4. Corelații ale disfuncției sistolice VD la pacienții cu stenoză aortică severă

Variabile	Analiza univariată			Analiza multivariată		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Vârsta	0,99	0,96-1,02	0,6	0,97	0,93-1,0	0,2
lnBNP	1,13	0,70-1,81	0,6	-	-	-
Severitatea SA						
Velocitatea maximă	0,92	0,54-1,55	0,7	-	-	-
Gradient mediu	0,99	0,97-1,02	0,8	-	-	-
AVAi*	1,21	0,83-1,72	0,4	-	-	-
Geometrie VS						
Masa indexată	1,0	0,99-1,02	0,2	-	-	-
VTDVSi	0,99	0,97-1,01	0,7	-	-	-
VTSVSi	0,99	0,94-1,03	0,6	-	-	-
Funcția sistolică VS						
S septal	0,82	0,61-1,08	0,2	-	-	-
S lateral	1,07	0,79-1,46	0,6	-	-	-
SLG VS	1,14	1,02-1,27	0,01	0,98	0,83-1,14	0,7
FEVS	1,01	0,95-1,01	0,8	-	-	-
Funcția diastolică VS						
Raportul E/e' mediu	1,09	1,02-1,16	0,01	1,10	1,01-1,20	0,04
Dimensiunile AS						
Aria indexată	1,04	0,91-1,18	0,6	-	-	-
Volum maxim indexat	0,99	0,96-1,02	0,7	-	-	-
Funcția AS (STE)						
AS _ε	0,95	0,90-1,00	0,06	0,98	0,92-1,0	0,9
SSr*	0,93	0,79-1,05	0,2	-	-	-
ASr*	1,09	0,96-1,24	0,1	-	-	-
ESr*	1,04	0,97-1,12	0,2	-	-	-

*, valorile sunt exprimate pentru creșterea cu 0,1 cm²/m² pentru AVAi și cu 0,1/sec pentru parametrii ratei de deformare AS

Pentru identificarea determinanților independenți ai prezenței disfuncției sistolice VD la pacienții studiați am introdus în multivariată de tip regresie logistică, alături de vârstă, parametrii ecocardiografici cu valoarea $p < 0,1$ la analiza univariată. Valorile plasmatiche ale BNP nu au fost introduse în acest model întrucât au fost disponibile la doar 75 de pacienți.

Următoarele variabile au fost introduse în analiza multivariată: vârsta, SLG VS, raportul E/e' mediu și AS_{ϵ} . Raportul E/e' mediu s-a dovedit a fi singurul determinant independent al disfuncției sistolice VD la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată (OR 1,10, 95% IC 1,01-1.20, $p=0,04$). (Tabel 6.4.)

Analizând relația dintre parametrii ecografici de funcție sistolică VD și parametrii de remodelare VS am obiectivat o corelație inversă între TAPSE și volumul telediastolic VS indexat ($r=-0,21$, $p=0,01$). (Tabel 6.5.)

Tabel 6.5. Corelații ale parametrilor de funcție sistolică VD cu parametrii de geometrie și funcție VS în lotul studiat

	TAPSE	S'tr	Strain PLVD	FAC
Geometrie VS				
Masa VS indexată	NS	NS	0,25 $p=0,03$	NS
GPR	NS	NS	NS	NS
VTDVSi	$r=-0,21$ $p=0,01$	NS	NS	NS
VTSVSi	NS	NS	NS	NS
Funcție sistolică VS				
FEVS	$r=0,22$ $p=0,02$	NS	NS	NS
S septal	$r=0,31$ $p<0,001$	$r=0,33$ $p<0,001$	NS	NS
GLS	$r=-0,3$ $p<0,001$	$r=-0,24$ $p=0,01$	$p=0,07$	NS
Funcție diastolică VS				
E/e' septal	$r=-0,27$ $p=0,01$	$r=-0,25$ $p=0,03$	$r=0,21$ $p=0,02$	NS
E/e' mediu	$p=0,07$	$p=0,06$	$r=0,22$ $p=0,02$	$p=0,08$

NS - ne semnificativ statistic

Strainul de perete liber VD s-a corelat slab, însă semnificativ statistic, cu gradul HVS exprimată prin masa indexată a acestuia ($r=0,25$, $p=0,03$). În ceea ce privește relația dintre parametrii ecografici de funcție sistolică VD și parametrii de funcție sistolică VS, valori scăzute ale S'tr și ale TAPSE s-au asociat cu o funcție longitudinală mai alterată VS exprimată prin viteza maximă sistolică la nivelul inelului mitral septal (S septal) și prin strainul longitudinal global VS evaluat prin speckle-tracking. (Tabel 6.5.) Mai mult, am obiectivat o corelație pozitivă semnificativă între TAPSE și FEVS ($r=0,22$, $p=0,02$). Am decelat o tendință a strainului de perete liber VD de a se corela pozitiv cu strainul longitudinal global VS, însă nu a fost atinsă semnificația statistică ($p=0,07$). De asemenea am obiectivat o corelație invers proporțională între strainul de perete liber VD și raportul E/e' mediu ($r=0,22$, $p=0,02$). (Tabel 6.5.) A existat o tendință a raportului E/e' mediu de a se corela și cu TAPSE, viteza miocardică sistolică S'tr și FAC, însă nu a fost atinsă semnificația statistică ($p=0,07$, $p=0,06$ și respectiv $p=0,08$). TAPSE, viteza miocardică sistolică S'tr și strainul de perete liber VD s-au corelat invers proporțional cu raportul E/e' septal.

Nu s-a observat nicio corelație între parametrii de funcție sistolică VD și valorile PAPs. De asemenea niciunul dintre parametrii de funcție sistolică VD nu s-a corelat cu parametrii de severitate a stenozei aortice la pacienții studiați.

Într-un model de analiză multivariată în care am introdus ca variabile independente vârsta, volumul telediastolic indexat VS, deformarea longitudinală globală VS și raportul E/e' septal, VTDVSi ($\beta=-0,26$, $p=0,001$) și SLG VS ($\beta=-0,25$, $p=0,008$) s-au dovedit singurii determinanți independenți ai TAPSE. Într-un alt model de regresie multivariată în care am înlocuit SLG VS cu FEVS, toți parametrii ecografici s-au asociat independent cu TAPSE (VTDVSi: $\beta=-0,22$, $p=0,004$; FEVS: $\beta=0,18$, $p=0,02$; raportul E/e' septal: $\beta=-0,24$, $p=0,003$).

Într-un model de analiză multivariată care a cuprins vârsta, masa indexată VS și raportul E/e' mediu, doar masa VS s-a dovedit singurul determinant independent al deformării longitudinale a peretelui liber VD ($\beta=0,21$, $p=0,03$).

Într-un model de analiză multivariată în care am introdus vârsta, SLG VS, raportul E/e' septal și volumul maxim AS, raportul E/e' septal ($\beta=-0,25$, $p=0,01$) și volumul maxim AS ($\beta=-0,27$, $p=0,003$) s-au dovedit a fi singurii determinanți independenți ai S'tr.

6.2. Concluzii

Principalele rezultate ale studiului nostru sunt: 1) disfuncția sistolică VD este relativ frecvent întâlnită la pacienții cu stenoză aortică severă izolată și FEVS păstrată; 2) comparativ cu pacienții cu funcție sistolică VD normală, pacienții cu disfuncție sistolică VD au prezentat funcția longitudinală VS semnificativ mai alterată și presiuni de umplere VS (estimate non-invaziv prin raportul E/e' mediu) mai mari; 3) raportul E/e' mediu s-a dovedit singurul determinant independent al disfuncției sistolice VD la pacienții cu stenoză aortică severă izolată și FEVS păstrată; 4) valorile presiunii arteriale sistolice pulmonare în repaus au fost similare între cele două grupuri studiate; mai mult, nu a fost identificată nicio corelație între parametrii de funcție sistolică VD și valorile PAPs estimate ecocardiografic.

Toate aceste rezultate subliniază rolul important al procesului complex de interdependență ventriculară în fiziopatologia disfuncției VD la pacienții cu stenoză aortică severă izolată, inclusiv la cei cu FEVS normală. Funcția sistolică a ventriculului drept și

determinanții acesteia ar trebui evaluați de rutină atunci când apreciem riscul preoperator la pacienții cu stenoză aortică severă cu indicație de înlocuire valvulară aortică. Sunt necesare însă studii prospective pentru a confirma valoarea prognostică a disfuncției sistolice a ventriculului drept în acest context clinic, dar și pentru a evalua revers-remodelarea ventriculului drept postoperator.

CAPITOLUL 7. Studiul caracteristicilor clinice și ecocardiografice ale pacienților cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată în funcție de fluxul și gradientul transvalvular aortic

7.1. Rezultate

Populația finală a acestui substudiu a constat în 165 de pacienți (vârsta medie 66 ± 11 ani, 57% bărbați) cu aria valvei aortice indexată $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ și FEVS păstrată ($62 \pm 6\%$). Acești pacienți au fost clasificați în funcție de volumul bătaie VS indexat (VBVSi $< 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ [flux transvalvular scăzut] versus $\geq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ [flux normal]) și gradientul transvalvular aortic mediu ($< 40 \text{ mm Hg}$ [gradient scăzut] versus $\geq 40 \text{ mm Hg}$ [gradient crescut]) în patru grupuri: grup 1, flux normal și gradient transvalvular crescut (FS/GC); grup 2, flux scăzut și gradient transvalvular scăzut (FS/GS); grup 3, flux normal și gradient transvalvular scăzut (FN/GS); grup 4, flux normal și gradient transvalvular crescut (FN/GC).

Evaluarea deformării longitudinale globale VS a fost disponibilă la 133 de pacienți. Valorile plasmatice ale BNP au fost disponibile în cazul a 76 de pacienți din cei 165 incluși în acest substudiu, cu o valoare mediană de 207 pg/ml (86 – 334 pg/ml).

Doar 4 dintre cei 163 de pacienți (2,4%) au fost diagnosticați cu stenoză aortică cu flux paradoxal scăzut și gradient scăzut, în timp ce majoritatea pacienților cu gradient scăzut au avut un flux transvalvular normal (30 de pacienți, 18,2% din lotul studiat). Majoritatea pacienților au fost clasificați ca ‘Flux normal și Gradient transvalvular crescut’ (121 de pacienți, 73,3%), în timp ce 10 pacienți (6% din lotul studiat) au prezentat stenoză aortică severă de tip ‘Flux scăzut și Gradient transvalvular crescut’.

Caracteristicile clinice ale pacienților cu stenoză aortică în cele două loturi studiate (flux normal și gradient transvalvular scăzut versus flux normal și gradient transvalvular crescut) sunt prezentate în Tabelul 7.1. Valorile tensiunii arteriale determinate la momentul efectuării ecocardiografiei transtoracice nu au fost diferite semnificativ între cele două grupuri de pacienți studiați. Pacienții cu flux normal și gradient transvalvular crescut au avut valori semnificativ mai mari ale BNP comparativ cu cei cu flux normal și gradient transvalvular scăzut ($p=0,03$).

AVA și AVAi au fost semnificativ mai mici în grupul pacienților cu flux normal și gradient transvalvular crescut, comparativ cu cei cu flux normal și gradient transvalvular scăzut (AVA: $0,69 \pm 0,16 \text{ cm}^2$ vs. $0,86 \pm 0,10 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$ și AVAi: $0,38 \pm 0,08 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vs. $0,47 \pm 0,06 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0,001$). De asemenea pacienții cu flux normal și gradient crescut au avut tendința de a avea un grad mai mare de calcificări valvulare aortice comparativ cu cei cu flux normal și gradient transvalvular scăzut ($p=0,06$).

Impedanța valvulo-arterială a fost semnificativ mai mică în grupul pacienților cu stenoză aortică și flux normal și gradient transvalvular scăzut ($3,9\pm 0,6$ vs. $4,3\pm 0,8$ mm Hg/ml/m², $p=0,03$).

Tabel 7.1. Caracteristicile clinice ale pacienților cu stenoză aortică în cele două loturi studiate (flux normal și gradient transvalvular scăzut versus flux normal și gradient transvalvular crescut)

Variabile	FN/GS (n=30)	FN/GC (n=121)	P
Vârsta, ani	68±10	65±11	0,1
Femei, n (%)	51 (43)	13 (43)	0,9
Indice de masă corporală, kg/m ²	27±4	27±4	0,9
Suprafața corporală, m ²	1,8±0,2	1,8±0,2	0,6
Factori de risc cardiovascular, n(%)			
Hipertensiune arterială	22 (73)	87 (72)	0,8
Diabet zaharat	6 (20)	16 (11)	0,2
Dislipidemie	11 (36)	62 (51)	0,3
Simptome			
Orice simptom, n(%)	20 (66)	105 (87)	0,01
Dispnee, n(%)	20 (66)	97 (80)	0,1
Angină, n(%)	9 (30)	74 (61)	0,002
Sincopă, n(%)	3 (10)	31(26)	0,06
Clasa NYHA	1,8±0,6	2,0±0,7	0,04

Parametrii ecocardiografici de geometrie și funcție VS la pacienții cu stenoză aortică severă în cele două grupuri analizate (flux normal și gradient transvalvular scăzut comparativ cu flux normal și gradient transvalvular crescut) sunt prezentați în Tabelul 7.2. Pacienții cu flux normal și gradient transvalvular scăzut au prezentat valori mai mici ale volumului bătaie VS (43 ± 4 vs. 47 ± 7 ml/m², $p=0,001$) și ale tractului de ejeție VS ($20,4\pm 1,6$ vs. $21,2\pm 2,1$ mm, $p=0,04$) comparativ cu cei cu flux normal și gradient transvalvular crescut. De asemenea, pacienții cu gradient scăzut au avut masa VS indexată mai mică ($p=0,001$), precum și volume VS semnificativ mai mici ($p<0,004$) comparativ cu pacienții cu gradient crescut. Deși FEVS a fost similară în ambele grupuri, pacienții cu gradient crescut au avut un grad mai avansat de disfuncție longitudinală și diastolică VS comparativ cu cei cu gradient transvalvular scăzut: deformare longitudinală globală mai redusă ($p<0,001$), volum maxim AS indexat mai mare ($p=0,02$), și un raport E/e' mediu mai mare ($p=0,02$).

Tabel 7.2. Parametrii de geometrie și funcție VS la pacienții cu stenoză aortică în cele două loturi analizate (flux normal și gradient transvalvular scăzut versus flux normal și gradient transvalvular crescut)

Variabile	FN/GS (n=30)	FN/GC (n=121)	P
VTDVSi, ml/m ²	41±14	54±16	<0,001

VTSVSi, ml/m ²	16±6	21±8	0,002
VBVSi, ml/m ²	43±4	47±7	0,001
Masa VS indexată, g/m ²	132±26	160±43	0,001
FEVS, %	61±6	62±6	0,6
S septal, cm/s	5,9±1,2	5,3±1,4	0,04
S lateral, cm/s	6,9±1,5	6,3±1,6	0,05
GLS, %	-16,9±2,7	-14,2±3,5	<0,001
Volum maxim AS, ml/m ²	42±17	50±16	0,02
E/A	1,0±0,4	0,9±0,5	0,3
TDE, ms	213±52	226±60	0,3
e' mediu, cm/s	7,0±1,9	5,4±1,9	<0,001
E/e' mediu	11,8±4,5	15,1±6,5	0,02

7.2. Concluzii

Într-un lot relativ mare de pacienți cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată am identificat o frecvență foarte mică a stenozei aortice cu flux scăzut paradoxal și gradient transvalvular scăzut. Conform clasificării în funcție de gradientul și fluxul transvalvular aortic, majoritatea pacienților cu stenoză aortică severă și gradient scăzut prezintă un flux transvalvular normal. Acești pacienți sunt mai puțin simptomatici și au caracteristici ecocardiografice care exprimă o funcție ventriculară stângă mai bună comparativ cu pacienții cu flux transvalvular normal și gradient crescut. Rezultatele acestui substudiu prezintă potențiale implicații pentru evaluarea severității stenozei aortice și managementul ulterior al acestor pacienți.

CAPITOLUL 8. Limitările studiului

Principala limitare a studiului principal este reprezentată de caracterul transversal al studiului cu lipsa datelor de urmărire în grupul pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă. Acest lucru se datorează în parte mărimii mici a eșantionului acestui grup, dar și datelor de urmărire incomplete privind progresia statusului funcțional către apariția simptomelor de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, rezultatele studiului nostru au evidențiat o corelație semnificativă între afectarea deformării longitudinale AS și prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată, această observație putând fi un punct de plecare pentru un studiu de urmărire mai amplu. [36] Pacienții incluși în studiul nostru au asociat comorbidități (de exemplu, hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică, diabet zaharat, obezitate, etc.) care ar putea avea un impact asupra rezultatelor noastre. Totuși, prevalența acestor comorbidități a fost similară atât la pacienții simptomatici cât și la cei asimptomatici și reflectă totodată populația reală a pacienților cu stenoză aortică.

În ceea ce privește evaluarea funcției AS, deformarea longitudinală a acestuia a fost analizată în studiul nostru doar în secțiunea ecografică apicală 4-camere. Cu toate acestea, cel mai recent document al Societății Europene și Americane de Cardiologie EACVI-ASE recomandă în prezent evaluarea strainului longitudinal atrial din secțiune apicală 4-camere centrată la nivelul AS. [30] La baza acestui document stau rezultatele unei meta-analize mari care a inclus peste 2000 de subiecți sănătoși. [38] O reproductibilitate excelentă atât intra- cât și interobservatorie a fost evidențiată pentru toți parametrii de deformare a atrului stâng evaluați prin tehnica speckle-tracking.

Presiunile de umplere VS nu au fost măsurate invaziv de rutină întrucât acest lucru nu se mai recomandă de către ghidurile actuale. [1,3] Cu toate acestea, acuratețea raportului E/e' pentru estimarea non-invazivă a presiunilor de umplere VS la pacienții cu stenoză aortică a fost validată de studiile anterioare. [39]

O altă limitare a studiului este reprezentată de absența măsurătorilor invazive ale presiunii arteriale pulmonare. Cateterismul cardiac drept este standardul de aur pentru diagnosticul hipertensiunii pulmonare și evaluarea severității bolii. Ecocardiografia, deși importantă în algoritmul de diagnostic și evaluare a HTP, ar putea să nu reflecte cu adevărat prevalența acestei boli.

Ecocardiografia 3D și rezonanța magnetică cardiacă reprezintă în prezent standardul de aur pentru evaluarea dimensiunilor și fracției de ejeție VD, precum și alternative la tehnicile ecocardiografice convenționale pentru estimarea masei VS, însă costul crescut al acestor tehnici și disponibilitatea redusă nu ne-au permis să le utilizăm în studiul nostru pentru evaluarea unui număr semnificativ de pacienți. Cu toate acestea, studiul prezent reflectă o abordare realistă a problemei, iar corelațiile observate între parametrii de funcție sistolică VD și remodelarea VS pot reprezenta un punct de plecare pentru noi studii prospective cu implicații clinice promițătoare. [40]

Este posibil ca prevalența pacienților cu stenoză aortică cu flux scăzut și gradient scăzut în substudiul nostru să fie subestimată întrucât am exclus din analiză pacienții care au asociat fibrilație atrială și/sau valvulopatii mitrale. Cu toate acestea, rezultatele noastre sunt similare cu cele raportate de Eleid și colaboratorii în studiul lor pe un număr mai mare de pacienți (1704 pacienți cu stenoză aortică severă, 3% dintre aceștia au prezentat flux scăzut și gradient transvalvular scăzut). [41,42]

Capitolul 9. Concluzii finale

9.1. Concluziile studiului principal (“Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența insuficienței cardiace la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată”)

- Remodelarea atrială stângă în stenoza aortică presupune atât modificări morfologice (dilatate), cât și funcționale. Pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată prezintă dimensiuni semnificativ mai mari ale atrului stâng comparativ cu cei asimptomatici. Mai mult, parametrii de funcție de rezervor, conduct și respectiv de pompă AS, evaluați prin tehnica ecocardiografică avansată de tip speckle-tracking,

sunt semnificativ mai alterați la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă comparativ cu cei asimptomatici.

- Rata deformării sistolice maxime a atriului stâng, ca expresie a funcției de rezervor a acestuia, s-a corelat independent cu prezența simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții studiați cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție VS păstrată. Mai mult, severitatea alterării funcției de rezervor a atriului stâng a crescut odată cu gradul de severitate a simptomelor de insuficiență cardiacă (definită conform clasei funcționale NYHA).
- Alterarea deformării longitudinale a atriului stâng, evaluată prin imagistica avansată de tip speckle-tracking, este în strânsă relație cu reducerea funcției longitudinale a ventriculului stâng.

9.2. Concluziile substudiului I (“Studiul relației dintre remodelarea atrială stângă și prezența hipertensiunii pulmonare în repaus la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată”)

- Comparativ cu pacienții cu stenoză aortică severă izolată cu FEVS păstrată și valori normale ale presiunii sistolice în artera pulmonară, cei care au asociat HTP în repaus au prezentat dimensiunile AS semnificativ mai mari, funcția AS net mai alterată, precum și un grad mai mare de disfuncție diastolică VS.
- Funcția de pompă AS, reflectată de rata deformării longitudinale diastolice tardive evaluată prin speckle-tracking, s-a dovedit a fi singurul determinant independent al prezenței HTP în repaus la pacienții studiați cu stenoză aortică severă izolată și FEVS păstrată.

9.3. Concluziile substudiului II (“Studiul prevalenței și determinantilor disfuncției sistolice a ventriculului drept la pacienții cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată”)

- Disfuncția sistolică VD este relativ frecvent întâlnită la pacienții cu stenoză aortică severă izolată și FEVS păstrată.
- Pacienții cu stenoză aortică și disfuncție sistolică VD asociază o alterare mai importantă a funcției longitudinale VS, precum și presiuni de umplere VS semnificativ mai mari comparativ cu cei cu funcție sistolică VD normală.
- Raportul E/e’ mediu, ca expresie a presiunilor de umplere VS estimate non-invaziv, s-a dovedit a fi singurul determinant independent al disfuncției sistolice VD la pacienții cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată.
- Parametrii de funcție sistolică VD s-au corelat cu parametrii de geometrie și funcție VS (sistolică și diastolică) ca expresie a procesului complex de interdependență ventriculară anatomică și funcțională.

9.4. Concluziile substudiului III (“Studiul caracteristicilor clinice și ecocardiografice ale pacienților cu stenoză aortică severă și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată în funcție de fluxul și gradientul transvalvular aortic”)

- Stenoza aortică cu flux transvalvular scăzut paradoxal și gradient scăzut s-a dovedit a fi o entitate rar întâlnită la pacienții studiați cu stenoză aortică severă și FEVS păstrată, majoritatea celor cu gradient scăzut asociind un flux transvalvular normal.
- Comparativ cu pacienții cu stenoză aortică cu flux transvalvular normal și gradient crescut, cei cu flux transvalvular normal și gradient scăzut sunt mai puțin simptomatici și prezintă caracteristici ecocardiografice ce exprimă o funcție VS mai bună.

Bibliografie selectivă

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61–7.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
4. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
5. Rahimtoola SH. Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1783-90.
6. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70.
7. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-5.
8. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6.
9. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:62-7.
10. Roșca M, Popescu BA, Beladan CC, Călin A, Muraru D, Popa EC, et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1090-8.
11. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
12. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *Am J Cardiol* 2010;106:1157-62.

13. Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci* 2012;343:397-401.
14. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000; 85:204-208.
15. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;112:1635-1640.
16. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1424-1430.
17. Sinning J-M, Hammerstingl C, Chin D, Ghanem A, Schueler R, Sedaghat A et al. Decrease of pulmonary hypertension impacts on prognosis after transcatheter aortic valve replacement. *Euro-Intervention* 2014;9:1042-1049.
18. Bishu K, Suri RM, Nkomo VT, Kane GC, Greason KL, Reeder GS, et al. Prognostic impact of pulmonary artery systolic pressure in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2014;114:1562-7.
19. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:789-95.
20. Casaclang-Verzosa G, Nkomo VT, Sarano ME, Malouf JF, Miller FA Jr, Oh JK. E/Ea is the major determinant of pulmonary artery pressure in moderate to severe aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:824-827.
21. Ahn HS, Chang SA, Kim HK, Kim SJ, Lee SP, Park SJ, et al. Determinants of pulmonary hypertension development in moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:1519-1528.
22. Heidenreich FP, Shaver JA, Thompson ME, Leonard JJ. Left atrial booster function in valvular heart disease. *J Clin Invest* 1970;49:1605-18.
23. Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G. Valvular Heart Disease. In *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 11th ed. 2018; 1446-1514.

24. Capomolla S, Febo O, Guazzotti G, Gnemmi M, Mortara A, Riccardi G et al. Invasive and non-invasive determinants of pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:426-438.
25. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-1243.
26. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1–23.
27. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005;91:354–61.
28. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1287–95.
29. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(3):167-205.
30. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.
31. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-60.
32. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986;73:452–9.
33. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

34. Raina A, Gertz ZM, O'Donnell WT, Herrmann HC, Forfia PR. Pulmonary hypertension is a manifestation of congestive heart failure and left ventricular diastolic dysfunction in octogenarians with severe aortic stenosis. *Pulm Circ* 2015;5:521-526.
35. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802.
36. **Mateescu AD***, Călin A*, Beladan CC, Roșca M, Enache R, Băicuș C, et al. Left atrial dysfunction as an independent correlate of heart failure symptoms in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(2):257-266. *Autorii au contribuit în mod egal
37. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human ventricle. *The Journal of Clinical Investigation* 1975, 56: 56-64.
38. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:59-70.
39. Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T. Tissue doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J* 2004;148:696–702.
40. Călin A*, **Mateescu AD***, Roșca M, Beladan CC, Enache R, Botezatu S, et al. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33(12):1939-1947. *Autorii au contribuit în mod egal
41. Calin A*, **Mateescu AD***, Rosca M, Beladan C, Enache R, Gurzun MM, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of the flow-gradient patterns in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Romanian Journal of Cardiology* 2016;26(3):286-291. *Autorii au contribuit în mod egal
42. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 2013;128:1781-9.

Lucrări științifice publicate

Articole originale publicate în reviste de specialitate internaționale cotate ISI – prim autor:

1. **Anca D. Mateescu***, Andreea Călin*, Carmen C. Beladan, Monica Roșca, Roxana Enache, Cristian Băicuș, Simona Botezatu, Carmen Ginghină, Bogdan A. Popescu. Left atrial dysfunction as an independent correlate of heart failure symptoms in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr 2019;32(2):257-266. Factor de impact: 6.827
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.11.007>

*Autorii au contribuit în mod egal

2. Andreea Călin*, **Anca D. Mateescu***, Monica Roșca, Carmen C. Beladan, Roxana Enache, Simona Botezatu, Iulian Coșei, Cosmin Călin, Marian Simion, Carmen Ginghină, Andreea C. Popescu, Bogdan A. Popescu. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. Int J Cardiovasc Imaging 2017;33(12):1939-1947. Factor de impact: 2.036.
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10554-017-1211-2>

*Autorii au contribuit în mod egal

Articol original publicat în revistă de specialitate națională indexată BDI – prim autor:

1. Andreea Calin*, **Anca D. Mateescu***, Monica Rosca, Carmen Beladan, Roxana Enache, Maria Magdalena Gurzun, Cosmin Calin, Simona Botezatu, Carmen Ginghina, Bogdan A. Popescu. Clinical and echocardiographic characteristics of the flow-gradient patterns in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. Romanian Journal of Cardiology 2016;26(3):286-291. ISSN: 1583-2996, cod CNCSIS: 379, cotat B+.
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/clinical-and-echocardiographic-characteristics-of-the-flow-gradient-patterns-in-patients-with-severe-aortic-stenosis-and-preserved-left-ventricular-ejection-fraction/>

*Autorii au contribuit în mod egal