

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

***EVALUAREA PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT PRIN
METODE ECOCARDIOGRAFICE COMPLEXE ȘI CORELAREA CU
RĂSPUNSUL IMUNITĂȚII ÎNNĂSCUTE ÎN VEDEREA STRATIFICĂRII
RISULUI ȘI ELABORAREA DE NOI PERSPECTIVE TERAPEUTICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. VINEREANU DRAGOȘ**

**Student-doctorand:
COPCIAG RUXANDRA**

Cuprinsul tezei

Lista lucrărilor publicate	5
Lista cu abrevieri și simboluri.....	6
Introducere	8
PARTEA GENERALĂ	12
1. Noțiuni generale privind infarctul miocardic acut	13
1.1. Definiția și clasificarea infarctului miocardic acut.....	13
1.2. Epidemiologie.....	14
1.3. Etiologie și Fiziopatologie	14
1.4. Diagnosticul infarctului miocardic acut	15
1.4.1. Simptomatologie și semne clinice.....	15
1.4.2. Investigații paraclinice.....	15
1.4.3. Diagnosticul diferențial al infarctului miocardic acut	18
1.5. Managementul pacientului cu infarct miocardic acut	18
1.5.1. Tratamentul medicamentos al pacientului cu infarct miocardic acut.....	18
1.5.2. Managementul intervențional al pacientului cu infarct miocardic acut.....	23
1.5.3. Managementul chirurgical al pacientului cu infarct miocardic acut	24
1.6. Complicațiile infarctului miocardic acut	25
2. Evaluarea ecocardiografică a pacientului cu infarct miocardic acut.....	27
2.1. Ecocardiografia bidimensională	27
2.2. Ecocardiografia tridimensională	29
2.3. Speckle Tracking și Strainul Global Longitudinal	32
2.4. Myocardial Work (Munca miocardică)	33
3. Rolul inflamației și a imunității înnăscute în infarctul miocardic acut.....	38
3.1. Fiziopatologia inflamației și a imunității înnăscute la pacienții cu infarct miocardic acut.....	38
3.2. Proteina C reactivă în infarctul miocardic acut	41
3.3. Mediatori ai inflamației și a imunității înnăscute în infarctul miocardic acut.....	42
PARTEA SPECIALĂ.....	49
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	50
5. Metodologia generală a cercetării.....	52
6. Reproducibilitatea comparativă a muncii miocardice și a fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom coronarian acut	58

6.1. Introducere	58
6.2. Pacienți și metode	59
6.3. Rezultate	61
6.4. Discuții.....	78
6.5. Concluzii	82
7. Utilitatea evaluării non-invazive a muncii miocardice și corelarea cu inflamația sistemică la pacienții cu infarct miocardic acut.....	83
7.1. Introducere	83
7.2. Pacienți și metode.....	84
7.3. Rezultate.....	86
7.4. Discuții.....	93
7.5. Concluzii.....	96
8. Impactul moleculei de adeziune VCAM-1 asupra remodelării miocardice la pacienții cu infarct miocardic acut	97
8.1. Introducere	97
8.2. Pacienți și metode	98
8.3. Rezultate	100
8.4. Discuții.....	104
8.5. Concluzii.....	106
9. Asocierea dintre biomarkeri inflamatori serici, fracția de ejeție si volumul ventriculului stâng evaluate prin ecocardiografie 3D la pacienții cu infarct miocardic acut.....	107
9.1.Introducere	107
9.2.Pacienți și metode	109
9.3.Rezultate	111
9.4.Discuții	125
9.5.Concluzii.....	127
10. Concluzii și contribuții personale.....	129
11. Bibliografie.....	130

Lista cu abrevieri și simboluri

2-DE = Two-Dimensional Echocardiography – Ecocardiografie bidimensională

3-DE = Three-Dimensional Echocardiography – Ecocardiografie tridimensională

AOC3 = Amine Oxidase Copper Containing 3 (cunoscută și ca VAP-1)

CTS3 = Cistatina C

FEVS = Frația de ejeție a ventriculului stâng

FETUB = Fetuina B

GCW = Global Constructive Work – Muncă miocardică constructivă globală

GLS = Global Longitudinal Strain – Deformație longitudinală globală

GWE = Global Work Efficiency – Eficiența globală a muncii miocardice

GWI = Global Work Index – Indicele global al muncii miocardice

GGW = Global Wasted Work – Muncă miocardică irosită globală

Hs-cTn = High-sensitivity Cardiac Troponin – Troponină cardiacă de înaltă sensibilitate

IMA = Infarct miocardic acut

LOA = Limit of Agreement – Limita acordului (Bland-Altman)

LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction – Frația de ejeție a ventriculului stâng

LVEDV = Left Ventricular End Diastolic Volume – Volum telediastolic al VS

MW = Myocardial Work – Munca miocardică

NCAM-1 = Neural Cell Adhesion Molecule-1 – Moleculă de adeziune neurală de tip 1

NRP1 = Neuropilin-1 – Neuropilină-1

NST-SCA = Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome – Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

PCR = Proteină C reactivă

PRCP = Prolylcarboxypeptidase – Prolilcarboxipeptidază

R1 = Reader 1 - Operator de nivel avansat R2 = Reader 2 – Operator de nivel intermediar

R3 = Reader 3 – Operator de nivel începător

SCA = Sindrom coronarian acut

STE = Speckle Tracking Echocardiography

STEMI = Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule-1 – Moleculă de adeziune vasculară de tip 1

VAP-1 = Vascular Adhesion Protein-1 – Proteină de adeziune vasculară-1

VolTD = Volum telediastolic al ventriculului stâng

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, generând un impact socio-economic major. În acest context, prevenția, diagnosticul precoce și intervențiile terapeutice eficiente constituie piloni esențiali în reducerea consecințelor atât individuale asupra pacienților cât și asupra sistemelor de sănătate. Între patologiiile cardiovasculare, infarctul miocardic acut (IMA) ocupă un loc central, prin potențialul fatal și prin complicațiile ulterioare. Pe lângă importanța identificării precoce a pacienților cu sindrom coronarian acut și a abordării terapeutice conform recomandărilor din ghidurile actuale, o provocare majoră rămâne aprecierea prognosticului acestora și încadrarea în clase de risc corecte.

Ipotezele principale ale lucrării se bazează pe rolul pe care noi parametri ecocardiografici precum munca miocardică (myocardial work), derivată din speckle tracking, îl are în identificarea corectă a pacienților la risc de dezvoltare a insuficienței cardiace, precum și corelarea acestora cu inflamația sistemică și răspunsul imun. De asemenea o altă ipoteza este reproductibilitatea acestor metode, între utilizatori cu un nivel de experiență diferit, comparabilă cu standardul de evaluare ecocardiografică – ecocardiografia tridimensională.

Pornind de la aceste ipoteze am formulat următoarele obiective : stabilirea reproductibilității muncii miocardice atunci când evaluarea este făcută de operatori începători, intermediari și avansați în ecocardiografie, confirmarea unei corelații între munca miocardică și răspunsul inflamator sistemic reprezentat de valoarea serică a proteinei C reactive, precum și demonstrarea de corelații între markeri noi ai răspunsului imun și performanța miocardică evaluată prin ecocardiografia tridimensională.

Lucrarea este structurată în două părți principale și anume partea generală cu trei capitole și partea de contribuții personale structurată în patru capitole principale. Partea generală a cercetării doctorale de față își propune identificarea stadiului actual al cunoașterii și prezentării noțiunilor recent publicate legate de fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul bolii coronariene acute, elemente legate de metode ecocardiografice utilizate în evaluarea pacienților cu boală cardiacă ischemică (ecocardiografie bidimensională, tridimensională și myocardial work) și date ce susțin implicarea inflamației și a sistemului imunitar în evoluția post-infarct.

În partea specială a cercetării de față sunt prezentate rezultatele unui studiu clinic prospectiv, ce evaluează 90 de pacienți cu infarct miocardic acut internați în clinica de cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență București cu diagnosticul de sindrom

coronarian acut, cu și fără supradenivelare de segment ST. Pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie bidimensională (2-DE) și tridimensională (3-DE) precum și prin speckle tracking și myocardial work. Achizițiile au fost făcute în primele 24 de ore de la momentul prezentării și repetate la o a doua vizită în decurs de 6-8 săptămâni din momentul evenimentului acut. Ambele vizite au implicat de asemenea o evaluare clinică completă dar și recoltarea unui panel complex de markeri biologici. Acesta a inclus atât probe de laborator uzuale cât și proteina C reactivă, troponina cardiacă înalt sensibilă și markeri implicați în sistemul imun inflamator : V-CAM1, NCAM-1, PRCP, NRP1, FETUB , AOC3, CST3.

Lucarea de față dovedește că noua metodă derivată din speckle tracking, munca miocardică (myocardial work) este reproductibilă între operatori cu un nivel diferit de experiență în ecocardiografie, comparabilă cu cea a 3-DE și superioară 2-DE. Studiul demonstrează de asemenea și corelarea proteinei C-reactive recoltată în momentul spitalizării cu parametri de muncă miocardică, ceea ce poate ajuta la identificarea pacienților cu sindrom inflamator aflați la risc de remodelare cardiacă post infarct. În plus, lucrarea identifică noi corelații între proteine pro-inflamatorii implicate în sistemul imun înăscut și 3-DE , un punct de plecare în susținerea de noi terapii antiinflamatoare și imunomodulatoare în viitor.

Prezenta lucrare a fost realizată cu sprijinul financiar acordat prin intermediul unui grant public, finanțare europeană – UEFISCDI, în cadrul proiectului cu numărul 5/2018, cu titlul INNATE-IM: Țintirea mecanismelor sistemului imunitar înăscut pentru optimizarea stratificării riscului și identificarea unor noi opțiuni terapeutice în infarctul miocardic acut.

Adresez mulțumiri deosebite tuturor celor care au contribuit direct sau indirect la realizarea acestei cercetări, în special domnului profesor Dragoș Vinereanu, pentru îndrumarea, sprijinul și încrederea acordate de-a lungul întregii activități de cercetare.

PARTEA GENERALĂ

În cadrul părții generale a tezei, au fost abordate aspecte esențiale referitoare la infarctul miocardic acut (IMA), metodele avansate de evaluare ecocardiografică a disfuncției ventriculare și implicațiile inflamației și imunității înnăscute în evoluția post-infarct. Lucrarea este structurată în trei capitole.

Primul capitol a prezentat noțiuni generale despre infarctul miocardic, fiind descrise definiția, clasificarea, impactul epidemiologic al acestei patologii cardiovasculare majore. De asemenea, au fost sintetizate principalele direcții terapeutice actuale, incluzând revascularizarea precoce, terapiile antiplachetare, anticoagulante, farmacologice și măsurile de prevenție secundară [1].

Al doilea capitol a abordat pe larg metodele moderne de evaluare imagistică a funcției ventriculare stângi. Au fost evidențiate avantajele utilizării ecocardiografiei tridimensionale (3-DE) dar și a metodelor noi derivate din speckle tracking, reprezentate de munca miocardică (myocardial work). De asemenea, capitolul a abordat și utilitatea integrării myocardial work, prin parametri săi, în evaluarea pacienților cu sindrom coronarian acut. Aceasta este o tehnică inovatoare care integrează presiunea din ventriculul stâng în analiza strain-ului prin ecocardiografie. Metoda oferă o evaluare complexă a performanței ventriculare stângi, prin luarea în considerare a postsarcinii, determinată indirect prin măsurarea tensiunii arteriale cu manșeta și furnizează un parametru mai puțin dependent de condițiile de încărcare și mai accesibil în practica decât 3-DE. [2]

În cel de-al treilea capitol, a fost analizat rolul inflamației și imunității înnăscute în patogenia IMA și remodelarea cardiacă ulterioară. S-a pus accent pe rolul proteinei C reactive, un marker din ce în ce mai utilizat în evaluarea pacienților cu boală cardiacă ischemică. De asemenea, s-au discutat date recente privind importanța unor biomarkeri precum VCAM-1, NCAM-1, PRCP, NRP1, Fetuin-B, AOC3/VAP-1 și Cistatina C în interfața dintre inflamație, stres metabolic și remodelare ventriculară, sugerând potențialul lor ca markeri de risc și ținte terapeutice emergente.

PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În contextul actual al cercetării cardiovasculare, integrarea parametrilor ecocardiografici avansați cu biomarkerii inflamatori și imunologici capătă o importanță majoră în evaluarea pacienților cu infarct miocardic acut (IMA).

Demersul științific al prezentei lucrări se bazează pe ipoteza conform căreia utilizarea unor parametri ecocardiografici avansați, precum munca miocardică (myocardial work), calculată prin tehnici moderne de speckle tracking, poate contribui la o identificare mai precisă a pacienților cu risc crescut de progresie către insuficiență cardiacă. De asemenea, cercetarea pornește de la premisa unor interacțiuni semnificative între acești parametri funcționali și markeri de inflamație sistemică, precum și cu elemente specifice ale răspunsului imun înăscut, aspecte a căror evaluare ar putea oferi perspective noi în stratificarea riscului și personalizarea conduitei terapeutice.

Obiectivele specifice principale urmărite în lucrarea prezentă sunt :

- Evaluarea reproductibilității măsurărilor ecocardiografice ale performanței ventriculului stâng, în principal a parametrilor de muncă miocardică (GWE – global work efficiency – eficiența globală) și FEVS (fracția de ejeție a ventriculului stâng) prin ecocardiografie bidimensională și trimidimensională între operatori cu niveluri diferite de experiență dar și intra-observator
- Analiza corelației între inflamația sistemică reprezentată de proteina C reactivă măsurată în primele 24 de ore de la internare și modificările parametrilor de muncă miocardică la reevaluarea ulterioară.
- Identificarea unui prag valoric al PCR asociat cu risc crescut de remodelare ventriculară și disfuncție miocardică, utilizabil în practica clinică pentru stratificarea riscului post-SCA.
- Determinarea relației dintre nivelurile serice markeri imunologici : VCAM-1(molecula de adenziune vasculară de tip 1) , NCAM-1 (molecula de adeziune neurală de tip 1), PRCP (prolylcarboxipeptidaza), NRP1 (neuropilina-1), FETUB (Fetuina B) , AOC3, cunoscută și ca VAP-1, vascular adhesion protein-1 sau proteina de aderare vasculară; CST3 (Cistatina C), în faza acută și evoluția volumului telediastolic și a fracției de ejeție a ventriculului stâng la 6-8 săptămâni după sindromul coronarian acut.

2. Metodologia generală a cercetării

Lucrarea de față a fost realizată printr-un studiu clinic prospectiv, observațional, desfășurat într-un singur centru, având ca obiectiv evaluarea detaliată a pacienților diagnosticați cu sindrom coronarian acut (SCA), indiferent de prezența supradenivelării segmentului ST. Studiul a inclus 90 de pacienți internați în Secția de Cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Protocolul de cercetare a fost aprobat de comitetul local de etică, iar participarea a fost condiționată de semnarea consimțământului informat.

Criteriile de includere au fost: vârsta peste 18 ani, diagnostic de sindrom coronarian acut conform celor mai recente ghiduri de specialitate, ferestre ecocardiografice adecvate pentru achiziția de imagini de înaltă calitate.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de : prezența unui ritm cardiac neregulat care să nu permită achiziția de imagini tridimensionale, existența unei boli valvulare cardiace severe, patologie sistemică severă sau care asocia sindrom inflamator, instabilitatea hemodinamică, pacienții la care analiza speckle-tracking (STE) sau achiziția ecocardiografică tridimensională (3-DE) nu au putut fi realizate din motive tehnice.

Evaluarea ecocardiografică a fost realizată în primele 24 de ore de la internare și ulterior la 6-8 săptămâni, utilizând tehnici bidimensionale (2D), tridimensionale (3D) și analiza speckle-tracking (STE), în conformitate cu recomandările actuale. Imaginile au fost obținute cu sisteme ecografice performante (Vivid E9/E95, GE Healthcare), iar datele au fost prelucrate offline utilizând software-ul EchoPac™ (versiunea 203, GE Healthcare). Măsurătorile au inclus fracția de ejeție 2D și 3D, strainul longitudinal global (GLS), precum și parametri avansați ai muncii miocardice (GWI, GCW, GWW, GWE), integrând presiunea arterială sistolică estimată non-invaziv și momentele valvulare determinate ecocardiografic.

Probele biologice, incluzând troponina înalt sensibilă, nivelurile de proteină C reactivă și biomarkeri imunologici (VCAM-1, NCAM-1, PRCP, NRP1, Fetuin-B, AOC3/VAP-1, Cistatina C) au fost recoltate atât în perioada acută (primele 24 ore), cât și la 6-8 săptămâni de la evenimentul ischemic, utilizând aceleași protocoale standardizate.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul IBM SPSS Statistics, folosindu-se metode corespunzătoare distribuției variabilelor, cu prag de semnificație stabilit la $p < 0,05$. Pentru evaluarea reproductibilității au fost aplicate graficele Bland-Altman, iar performanța predictivă a parametrilor ecocardiografici și biologici a fost analizată prin curbe ROC, cu determinarea AUC, sensibilității și specificității.

3. Reproducibilitatea comparativă a muncii miocardice și a fracției de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom coronarian acut

3.1. Introducere

Imagistica cardiovasculară constituie una dintre cele mai importante metode de evaluare a funcției ventriculului stâng (VS) la pacienții care au suferit un sindrom coronarian acut (SCA), fiind caracterizată prin acuratețe, accesibilitate și caracter non-invaziv [3]. În ultimii ani, ghidurile internaționale de cuantificare ecocardiografică a cavităților cardiace recomandă utilizarea ecocardiografiei tridimensionale (3-DE) pentru evaluarea volumelor și a fracției de ejeție a VS, având în vedere că această metodă oferă o apreciere mai fidelă a morfologiei ventriculare și o reproducibilitate superioară, eliminând erorile inerente presupunerilor geometrice [4].

În paralel cu dezvoltarea tehnicilor imagistice, a apărut conceptul de muncă miocardică (Myocardial Work, MW), un instrument ecocardiografic non-invaziv derivat din speckle-tracking bidimensional (2D-STE), destinat evaluării performanței miocardice globale și regionale.

Totuși, pentru ca munca miocardică să poată fi integrată în practica clinică de rutină, este esențială demonstrarea reproductibilității sale într-un mod riguros, prin studii dedicate. În acest context, principalul obiectiv al studiului nostru a fost evaluarea reproductibilității parametrilor de muncă miocardică pentru analiza funcției ventriculare la pacienții cu sindrom coronarian acut, atunci când evaluarea este realizată de operatori cu niveluri diferite de experiență.

3.2. Pacienți și metode

Acest studiu prospectiv, a inclus toți pacienții înrolați în lucrarea de față, diagnosticați cu sindrom coronarian acut (SCA). Criteriile de includere în analiza reproductibilității s-au aliniat cu cele menționate anterior.

Achizițiile ecocardiografice bidimensionale (2-DE) și tridimensionale (3-DE) respectă protocolul menționat în capitolul Metodologia Generală a Cercetării și au fost realizate de un

operator avansat, cu o experiență de cinci ani în ecocardiografia 2-DE și trei ani în ecocardiografia 3-DE și analiza STE.

Analiza datelor ecocardiografice a fost realizată offline utilizând stația de lucru EchoPac™ (versiunea 203, GE Healthcare). În cadrul acestui studiu au fost implicați trei ecocardiografiști, fiecare având un nivel diferit de experiență profesională: un operator avansat, desemnat ca Reader 1 (R1), care a avut și responsabilitatea achiziției imaginilor, cu o experiență de cinci ani în ecocardiografie bidimensională (2-DE) și trei ani în ecocardiografie tridimensională (3-DE) și speckle-tracking (STE); un operator intermediar, Reader 2 (R2), cu o experiență de trei ani în 2-DE și un an în 3-DE și STE; și un operator începător, Reader 3 (R3), cu un an de experiență în 2-DE și trei luni de experiență în 3-DE și STE.

Toți cei trei operatori au realizat măsurătorile în mod independent, folosind aceleași imagini ecocardiografice. Măsurătorile pentru fiecare pacient au fost efectuate în ordine secvențială, respectând aceeași succesiune: evaluarea inițială a fost realizată de Reader 1, urmat de Reader 2 și ulterior de Reader 3. Pentru evaluarea reproductibilității intra-operator, fiecare ecocardiografist a realizat două măsurători independente asupra acelorași seturi de date ecocardiografice, la un interval de o lună (perioadă de washout), pentru a minimiza biasul de memorie. Toate măsurătorile pentru fiecare parametru analizat (FEVS 2D, FEVS 3D și GWE) au fost repetate în condiții identice. Într-o subpopulație alcătuită din 41 de pacienți selectați aleatoriu din cohorta inițială, analiza ecocardiografică a fost extinsă prin implicarea unui grup suplimentar de operatori. Pe lângă cei trei operatori inițiali (un operator avansat, unul intermediar și unul începător), au fost adăugați câte doi operatori suplimentari pentru fiecare nivel de experiență, rezultând astfel trei evaluatori în fiecare categorie: avansați (R1a, R1b, R1c), intermediari (R2a, R2b, R2c) și începători (R3a, R3b, R3c). Toți operatorii au realizat măsurătorile în mod independent, respectând aceleași condiții de lucru și utilizând aceleași seturi de date ecocardiografice și aceleași versiuni ale software-ului de analiză.

Analiza statistică a respectat metodologia menționată anterior.

3.3. Rezultate

3.3.1. Populația de studiu

Populația de studiu a inclus 90 de pacienți diagnosticați cu sindrom coronarian acut, internați și evaluați conform protocoalelor standardizate. Principalele caracteristici ale populației de studiu sunt reprezentate în Tabelul 3.1.

Tabel 3.1. Caracteristicile populației de studiu

Caracteristicile populației	Pacienți(N=90)
Vârsta (ani)	54 ± 9
Sex masculin	75 (83.3)
IMC > 25 kg/m ²	76 (84.4)
Hipertensiune	59 (65.6)
Diabet zaharat tip 2	23(25.6)
Dislipidemie	52 (92.8)
Tabagism	61(67.8)
AOMI	2 (2.2)
Boala renala cronica	41 (45.6)
STEMI	71 (78.9)
Boala univasculara	53 (58.9)
Boala bivasculara	27(30.0)
Boala trivasculara	10 (11.1)
Ore pana la coronarografie(h)	6.3 [1-24]

3.3.2.Compararea măsurătorilor 2-DE realizate de operatori cu niveluri diferite de experiență

Analiza graficelor Bland-Altman a evidențiat o variabilitate redusă între măsurătorile realizate de operatorii cu niveluri diferite de experiență. Astfel, s-a observat un bias de -0,9 între operatorul avansat și cel intermediar, cu limite de acord (LOA – limits of agreement) situate între -5 și 4. Între operatorul intermediar și cel începător, bias-ul a fost de -4, cu limite de acord între -10 și 4, indicând o ușoară creștere a variabilității pe măsură ce scade nivelul de experiență. Comparând direct operatorul avansat cu operatorul începător, s-a identificat un bias de -5, cu limite de acord între -8 și 4, ceea ce reflectă o variabilitate moderată, dar încă acceptabilă în context clinic. (Figura 3.1) Toate corelațiile dintre măsurătorile realizate de diferiți operatori au fost excelente, cu coeficienți Pearson peste 0,90 și semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$), confirmând consistența bună a evaluărilor independente, indiferent de experiența operatorilor (Figura 3.2).

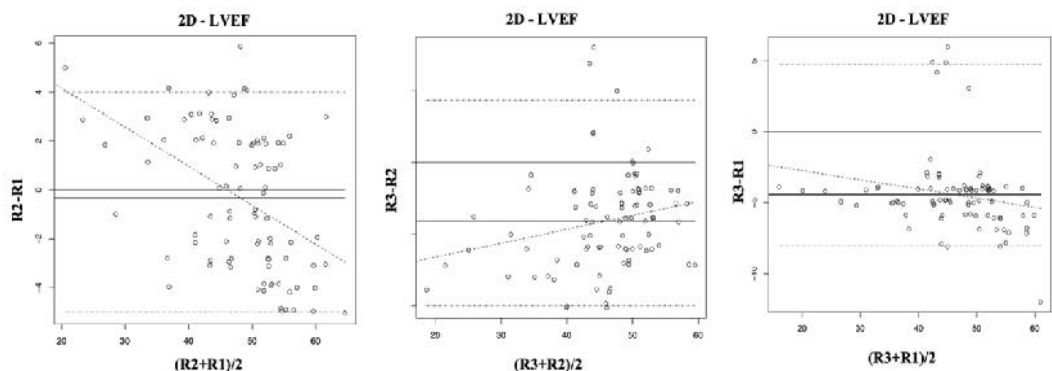


Figura 3.1. Grafice Bland-Altman pentru măsurătorile fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF - FEVS) prin ecocardiografie bidimensională (2-DE), realizate de către operatorul avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

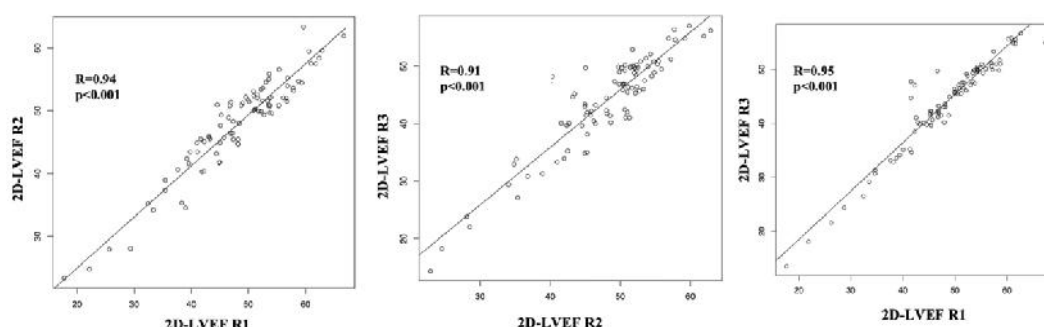


Figura 3.2. Corelațiile dintre măsurătorile fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF - FEVS) prin ecocardiografie bidimensională (2-DE), realizate de către operatorii avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

3.3.3. Compararea măsurătorilor 3-DE realizate de operatori cu niveluri diferite de experiență

Analiza graficelor Bland-Altman pentru măsurătorile ecocardiografice tridimensionale (3-DE) a evidențiat o variabilitate foarte redusă între operatorii cu diferite niveluri de experiență. Astfel, între operatorul avansat și cel intermediar s-a observat un bias de -0,6, cu limite de acord (LOA) situate între -3 și 4. Comparând operatorul intermediar cu operatorul începător, bias-ul a fost de -2, cu LOA între -7 și 4. Între operatorul avansat și operatorul începător, bias-ul a fost de -1,4, cu LOA între -6 și 4 (Figura 3.3). Comparativ cu măsurătorile 2-DE, măsurătorile 3-DE au prezentat valori ale bias-ului sistematic mai scăzute și intervale ale limitelor de acord mai înguste, sugerând o reproductibilitate superioară a metodei tridimensionale. De asemenea, toate corelațiile între măsurătorile realizate de operatorii cu

niveluri diferite de experiență au fost excelente, cu coeficienți Pearson peste 0,90 și valori $p < 0,001$, indicând un grad foarte bun de acord (Figura 3.4).

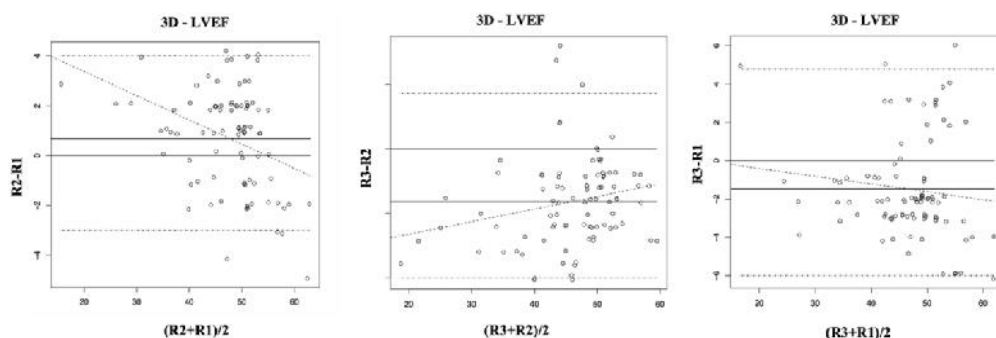


Figura 3.3. Grafice Bland-Altman pentru măsurătorile fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiografie tridimensională (3-DE), realizate de către operatorii avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

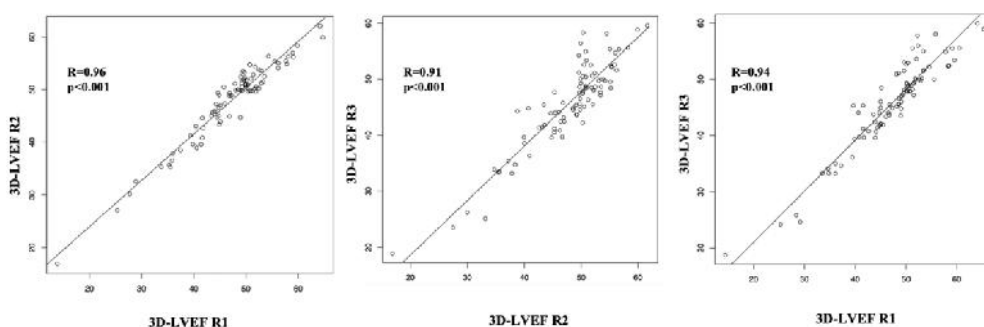


Figura 3.4. Corelațiile dintre măsurătorile fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiografie tridimensională (3-DE), realizate de către operatorii avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

3.3.4.Compararea măsurătorilor eficienței globale a muncii miocardice (GWE) realizate de operatori cu niveluri diferite de experiență

Analiza graficelor Bland-Altman pentru evaluarea eficienței globale a muncii miocardice (Global Work Efficiency – GWE) a evidențiat o variabilitate foarte redusă între operatorii cu niveluri diferite de experiență. Între operatorul avansat și cel intermediar s-a observat un bias de -0,6, cu limite de acord (LOA) între -3 și 2. Comparativ, între operatorul intermediar și operatorul începător, bias-ul a fost de -0,3, cu LOA între -3 și 5. Între operatorul avansat și cel începător s-a evidențiat un bias de -1,0, cu LOA cuprinse între -5 și 4 (Figura 3.5.). Toate corelațiile obținute pentru măsurătorile GWE au fost foarte bune, cu coeficienți

Pearson de peste 0,94 și valori $p < 0,001$, indicând un grad excelent de concordanță între măsurătorile realizate de operatori cu experiență diferită (Figura 3.6.).

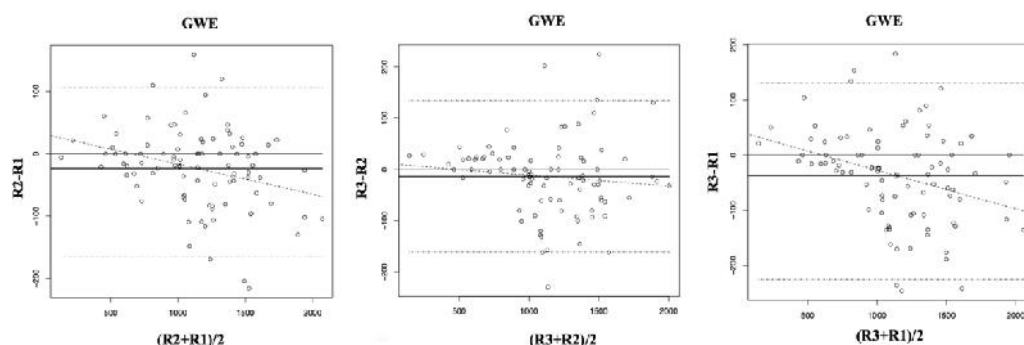


Figura 3.5. Grafice Bland-Altman pentru măsurătorile eficienței globale a muncii miocardice (Global Work Efficiency - GWE) realizate de operatorii avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

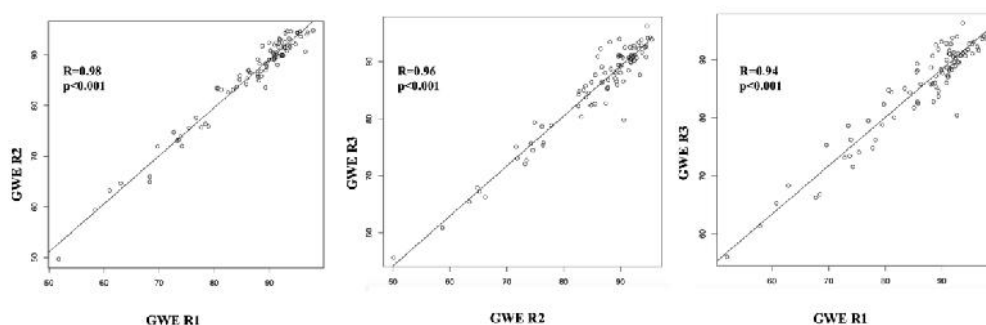


Figura 3.6. Corelațiile dintre măsurătorile eficienței globale a muncii miocardice (GWE), realizate de către operatorii avansat (R1), intermediar (R2) și începător (R3).

3.3.5. Compararea variabilității inter-operator și a acordului între ecocardiografiști cu niveluri diferite de experiență

Compararea variabilității inter-operator și a acordului pentru măsurătorile eficienței globale a muncii miocardice (GWE), precum și pentru fracția de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) determinate prin 2-DE și 3-DE, este rezumată în Tabelul 3.2. Valorile bias-ului au fost apropiate de zero atât pentru GWE, cât și pentru FEVS determinată prin 3-DE, indiferent de perechile de operatori comparate, ceea ce sugerează o variabilitate inter-operator excelentă, superioară celei observate pentru FEVS evaluată prin 2-DE. În mod similar, limitele de acord (LOA) au fost constant mai înguste pentru GWE și pentru FEVS prin 3-DE, indicând un nivel foarte bun de acord între operatori, în timp ce 2-DE a prezentat cele mai largi intervale ale limitelor de acord în toate comparațiile.

Tabelul 3.2. Variabilitatea inter-operator și acordul între ecocardiografiști cu niveluri diferite de experiență pentru măsurătorile eficienței globale a muncii miocardice (Global Work Efficiency - GWE) și ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiografie bidimensională (2-DE) și tridimensională (3-DE).

R1 vs R2	GWE	FEVS - 3DE	FEVS - 2DE
Bias	-0.6	-0.6	-0.9
LOA	-3;2	-3;4	-5;4

R2 vs R3	GWE	FEVS - 3DE	FEVS - 2DE
Bias	-0.3	-2	-4
LOA	-3;5	-7;4	-10;4

R1 vs R3	GWE	FEVS - 3DE	FEVS - 2DE
Bias	-1	-0.4	-5
LOA	-5;4	-6;4	-8;4

3.3.6. Analiza reproductibilității în funcție de categorii diferite de disfuncție ventriculară stângă

Similar cu rezultatele obținute în populația generală, limitele de acord (LOA) sunt constant mai înguste pentru GWE și fracția de ejeție evaluată prin ecocardiografie tridimensională (LVEF - FEVS 3D), sugerând un acord foarte bun între observații, în timp ce ecocardiografia bidimensională (2D) prezintă cele mai largi intervale LOA în toate comparațiile

Figura 3.7. sumarizează reproductibilitatea celor trei parametri ecografici urmăriti, între operatori cu un nivel de experiență **la pacienții cu fracție de ejeție scăzută (FEVS ≤ 40%)**. GWE prezintă cea mai înaltă reproductibilitate dintre toți parametrii analizați.

Analiza reproductibilității **la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă moderată (FEVS între 41–49%)** este prezentată în figura 3.8. GWE (eficiența muncii miocardice) a demonstrat o reproductibilitate excelentă, indiferent de nivelul de experiență al evaluatorului, ceea ce sugerează superioritate față de FEVS.

Figura 3.9. prezintă graficele Bland-Altman între cititori cu experiență avansată (R1), intermediară (R2) și începătoare (R3), **în rândul pacienților cu funcție sistolică păstrată (FEVS ≥ 50%)**. GWE a prezentat o reproductibilitate excelentă în toate combinațiile de cititori, cu o stabilitate notabilă indiferent de nivelul de experiență.

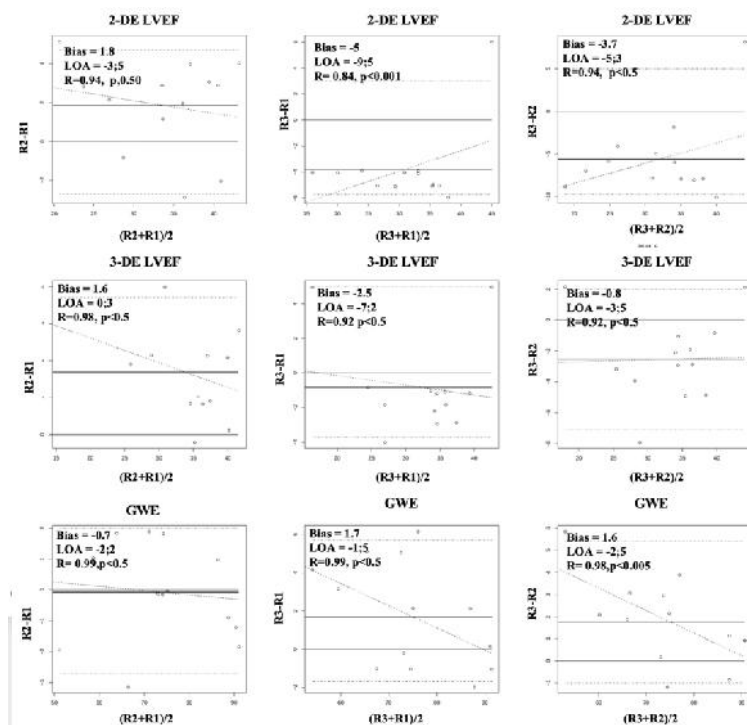


Figura 3.7. Reproducibilitatea pentru FEVS calculată prin 2-DE 3-DE și GWE între cititori avansați (R1), intermediari (R2) și începători (R3) la pacienți cu FEVS $\leq 40\%$

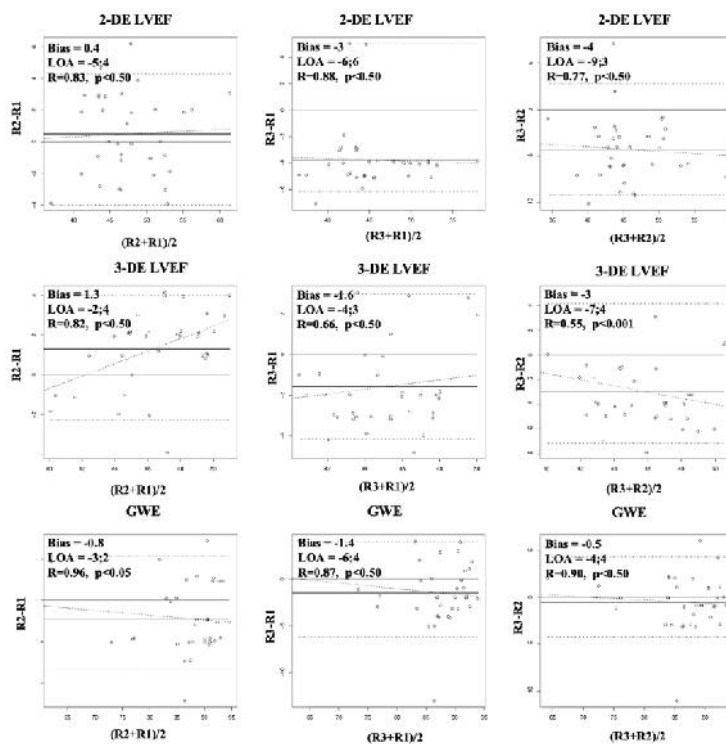


Figura 3.8. Reproducibilitatea pentru FEVS calculată prin 2-DE 3D-DE și GWE între cititori avansați (R1), intermediari (R2) și începători (R3) la pacienți cu FEVS 41- 49%

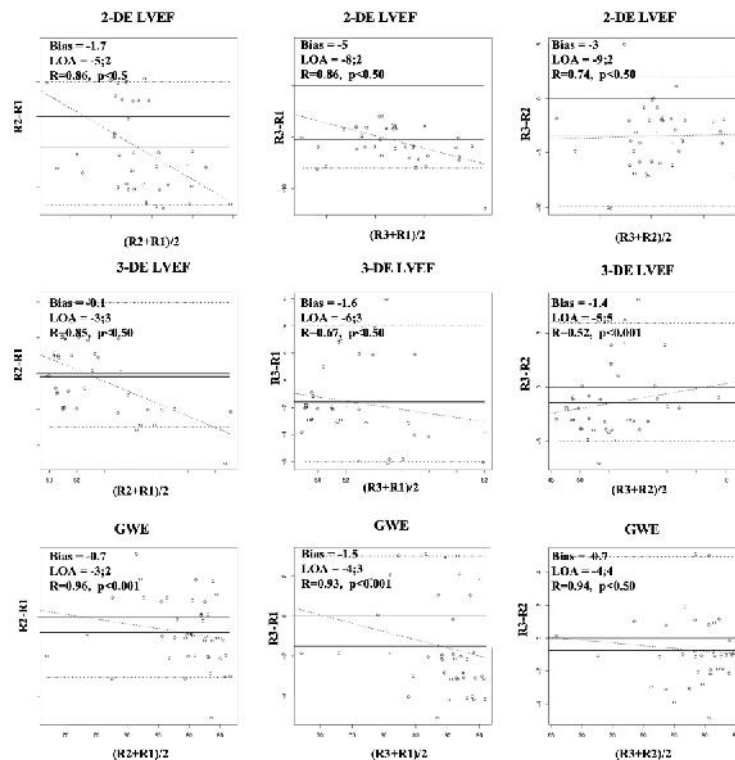


Figura 3.9. Reproducibilitatea pentru FEVS calculată prin 2D 3D și GWE între cititori avansați (R1), intermediari (R2) și începători (R3) la pacienți cu FEVS $\geq 50\%$

3.3.7. Compararea variabilității intra-operator și a acordului între ecocardiografiști cu niveluri diferite de experiență pentru GWE și pentru măsurătorile FEVS prin 2-DE și 3-DE

Rezultatele sumarizate în Tabelul 3.3, confirmă o variabilitate intra-observator redusă pentru toți cei trei parametri ecocardiografici, cu o variabilitate mai scăzută pentru FEVS determinată prin 3-DE și pentru GWE, comparativ cu FEVS obținut prin 2D.

Tabel 3.3. Variabilitatea intra-observator pentru ecocardiografiști cu niveluri diferite de experiență pentru GWE, precum și pentru măsurătorile FEVS obținute prin 2-DE și 3-DE.

Parametru	R1(avansat)	R2(intermediar)	R 3(începător)
FEVS - 2D (r)	0.89	0.87	0.89
FEVS - 2D (Bias, %)	-0.3	-0.4	-0.5
FEVS - 2D (LOA, %)	-6; 7	-7;6	-7;7
FEVS-3D (r)	0.96	0.94	0.95
FEVS-3D (Bias, %)	-0.2	-0.3	-0.5
FEVS-3D (LOA, %)	-4;4	-4;4	-5;4
GWE (r)	0.97	0.97	0.96
GWE (Bias, %)	-0.4	-0.3	-0.2
GWE (LOA, %)	-4;3	-3;4	-3;3

3.3.8.Evaluarea extinsă a reproductibilității în funcție de nivelul de experiență al operatorilor

Analiza reproductibilității într-o subpopulație dedicată, cu implicarea cititorilor din toate nivelurile de experiență (avansat, intermediar și începător), a confirmat rezultatele generale ale studiului. Reproducibilitatea intra-clasă a fost mai bună la cititorii experimentați, în special pentru fracția de ejeție prin 3D, care a oferit o consistență mai mare față de 2D. Totodată, GWE s-a remarcat printr-o reproductibilitate excelentă atât în evaluările intra-, cât și inter-clasă, fiind mai puțin influențată de nivelul de expertiză. Aceste date consolidează ideea că parametrii avansați precum GWE și metodele 3D au o robustețe superioară în contextul variabilității inter-observator.

3.4. Discuții

În studiul de față am demonstrat că reproductibilitatea eficienței globale a muncii miocardice (GWE) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) este independentă de experiența operatorului și comparabilă cu reproductibilitatea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) măsurată prin ecocardiografie tridimensională (3-DE). În schimb, evaluarea FEVS prin ecocardiografie bidimensională (2-DE) a prezentat o variabilitate inter-operator mai mare și un acord mai redus. Stratificarea pacienților pe baza funcției ventriculare a confirmat menținerea reproductibilității GWE în toate categoriile funcționale, inclusiv la pacienții cu funcție normală, afectare moderată sau severă a ventriculului stâng. Analiza unei subpopulații de 41 de pacienți, în care au fost implicați evaluatori suplimentari de diverse niveluri de experiență, a adăugat valoare semnificativă obiectivelor studiului și a confirmat reproductibilitatea excelentă a GWE într-un spectru extins de operatori.

Din câte cunoaştem, acesta este primul studiu care analizează comparativ reproductibilitatea parametrilor funcţiei ventriculare stângi, măsuraţi prin intermediul muncii miocardice (GWE) şi a fracţiei de ejeecţie prin 2-DE şi 3-DE, între utilizatori cu diferite niveluri de experienţă. În cadrul acestui studiu, GWE a fost selectată ca principal parametru de evaluare a muncii miocardice, deoarece este considerată cel mai relevant indicator funcţional şi a fost dovedită ca factor prognostic independent la pacienţii cu SCA [5].

Trebuie recunoscute câteva *limitări ale studiului*. În primul rând, deoarece evaluarea corectă a parametrilor muncii miocardice necesită imagini ecocardiografice de înaltă calitate, pacienţii cu fibrilaţie atrială, boală valvulară severă şi ferestre ecocardiografice necorespunzătoare au fost excluşi. De asemenea, toate achiziţiile imagistice au fost efectuate de un singur operator, astfel încât extinderea rezultatelor la imagini obţinute de operatori multipli trebuie realizată cu precauţie. În final, rezultatele nu au fost comparate cu cele obţinute prin rezonanţă magnetică cardiacă , considerată standardul de referinţă pentru evaluarea funcţiei ventriculare stângi.

3.5. Concluzii

Acest studiu demonstrează că analiza muncii miocardice reprezintă o metodă cu o reproductibilitate excelentă pentru evaluarea performanţei ventriculare stângi la pacienţii cu sindrom coronarian acut, oferind rezultate comparabile cu cele obţinute prin ecocardiografie tridimensională (3-DE) a fracţiei de ejeecţie, indiferent de nivelul de experienţă al operatorului. Prin urmare, integrarea muncii miocardice în evaluarea ecocardiografică standard ar putea contribui la optimizarea managementului pacienţilor cu SCA şi la îmbunătăţirea prognosticului cardiovascular pe termen lung.

4. Utilitatea evaluării non-invazive a muncii miocardice și corelarea cu inflamația sistemică la pacienții cu infarct miocardic acut

4.1. Introducere

Metode ecocardiografice noi, precum evaluarea non-invazivă a muncii miocardice (myocardial work, MW), derivată din STE, au fost utilizate recent pentru evaluarea performanței miocardice globale și regionale, ținând cont de condițiile de umplere și presarcină. Pe baza acestor rezultate, identificarea corelațiilor dintre MW și biomarkerii uzuali este esențială pentru a recunoaște pacienții cu risc de disfuncție miocardică și prognostic nefavorabil după un eveniment ischemic. Troponina înalt sensibilă a fost utilizată pentru estimarea dimensiunii infarctului, însă acuratețea sa în predicția remodelării ventriculare stângi este modestă. Cu toate acestea, studii anterioare au arătat că proteina C reactivă (PCR) se corelează semnificativ cu parametrii remodelării ventriculare stângi atunci când este evaluată la 2 luni după intervenția coronariană percutană (PCI). Deși se așteaptă ca inflamația locală și sistemică în infarctul miocardic să se rezolve în decurs de 4 săptămâni, o fază inflamatorie prelungită poate fi observată și la pacienții post-SCA. Majoritatea studiilor privind răspunsul inflamator în SCA s-au concentrat pe evaluarea miocardică în primele una până la trei luni de la evenimentul index[5-7].

Pe baza valorii prognostice recent documentate a STE și MW [8,9,10], studiul nostru și-a propus să evalueze munca miocardică, în completarea parametrilor convenționali ai funcției sistolice, în contextul acut al pacienților cu SCA, precum și relația acesteia cu troponina ultrasensibilă și inflamația sistemică, evaluată prin PCR.

4.2. Pacienți și metode

Acest studiu prospectiv a inclus pacienți din lotul general al lucrării de față, diagnosticați cu sindrom coronarian acut (cu sau fără supradenivelare de segment ST), conform criteriilor actuale de diagnostic din ghidurile europene. Toți pacienții au beneficiat de coronarografie și tratament optim standardizat. Criteriile de includere și excludere au fost similare celor aplicate în studiul anterior : pacienți cu ritm sinus, fără patologii valvulare severe, boli sistemice sau instabilitate hemodinamică. De asemenea, au fost excluși pacienții la care analiza speckle-tracking nu a fost posibilă din motive tehnice.

4.2.1.Evaluarea inițială și urmărirea

Caracteristicile de bază ale pacienților, datele demografice, rezultatele de laborator, fracția de ejeție a ventriculului stâng evaluată prin ecocardiografie bidimensională (2-DE FEVS), parametrii GLS și MW, datele coronarografice și tratamentul administrat au fost înregistrate. Prima evaluare a fost efectuată în primele 24 de ore de la internarea pacientului cu diagnosticul de ACS. A doua vizită, ce a inclus aceleași investigații clinice, biologice și ecocardiografice, a fost realizată la 6–8 săptămâni de la vizita inițială.

4.2.2.Analize biologice

Evaluarea biologică a inclus parametri de laborator de bază: hemogramă completă, viteză de sedimentare a hematiilor, teste de coagulare, glicemie bazală, hemoglobină glicozilată, enzime hepatice, parametri renali (creatinină, uree, acid uric), ionogramă, colesterol total și fracțiuni, trigliceride, precum și parametri specifici (fier, feritină – dacă era necesar). Parametri de interes major în acest studiu au fost troponina înalt sensibilă – hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience), măsurată la momentul internării în departamentul de urgență, și proteina C reactivă (PCR), determinată în primele 24 de ore de la spitalizare.

4.2.3.Ecocardiografie

În cadrul protocolului de față, toți pacienții au fost supuși unei ecocardiografii transtoracice complete, realizată atât în faza acută (în primele 24 de ore), cât și la 6-8 săptămâni, utilizând echipamente standardizate. Parametri ecocardiografici principali, FEVS-2D și Myocardial Work au fost analizați offline conform protocoalelor validate, prin softul automat, cu ajustări manuale ale contururilor endocardice atunci când a fost necesar.

Cuantificarea muncii miocardice s-a realizat prin utilizarea strainului longitudinal bidimensional al ventriculului stâng și a presiunii maxime estimată neinvaziv, prin măsurarea tensiunii arteriale brahiale înaintea fiecărei examinări ecografice. Parametri furnizați de acest software au fost următorii: **GW**I (Indicele Global al Muncii Miocardice), **GC**W (Munca Constructivă Globală), **GW**W (Munca Pierdută Globală), **GW**E (Eficiența Globală a Muncii Miocardice).

4.2.4. Analiza statistică

Analizele statistice au fost efectuate utilizând pachetul SPSS versiunea 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (SD). Variabilele categorice au fost exprimate ca număr și procent, iar comparațiile au fost realizate

utilizând testul Chi pătrat (χ^2). Pentru analiza sensibilității și specificității generale, precum și a ariei de sub curbă (AUC), au fost aplicate metode non-parametrice. Corelațiile Pearson au fost utilizate pentru a evalua forța și direcția relației liniare între două variabile continue. Un coeficient de corelație (R) $> 0,40$ a fost considerat sugestiv pentru o corelație bună, iar valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic.

4.3.Rezultate

4.3.1.Populația de studiu

Un număr de 56 de pacienți (vârsta medie 53 ± 10 ani, dintre care 45 de sex masculin) internați cu diagnosticul de sindrom coronarian acut (SCA) au fost incluși în analiză. Caracteristicile esențiale ale lotului, incluzând comorbiditățile și profilurile angiografice, sunt sintetizate în **Tabelul 4.1**.

Tabelul 4.1. Caracteristicile populației studiate

Caracteristici clinice	Nr total pacienți (N=56)
Vârsta, ani	53 ± 10
Sex, masculin	45 (80.6)
Hipertensiune	34 (60.7)
Diabet zaharat	26(45.6)
Dislipidemie	52 (92.8)
Tabagism	39(69.6)
TA sistolică	127.5 ± 17.4
TA diastolică	$77.5 [70-80]$
SCA cu supradenivelare ST	50 (89.2)
Tromboliză	14 (25)
BCI univasculară	34 (61.8)
BCI bivasculară	17(30.9)
BCI trivasculară	4 (7.2)
PCR în primele 24 h (interval 1-5 mg/dl)	$16.75 [5.5-29.4]$
hs-cTn I la admisie (ug/L)	$3311 [486-10990]$

Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standard (SD), mediană [interval intercuartilic] sau număr absolut (n) și procent (%).

4.3.2.Caracteristici ecocardiografice și indici ai muncii miocardice

Valorile obținute pentru speckle tracking echocardiography (STE) și pentru indicii muncii miocardice au fost înregistrate atât la momentul inițial, cât și la vizita de urmărire, fiind

prezentate în Tabelul 4.2. Așa cum era de așteptat, valorile parametrilor înregistrați la internare, în primele 24 de ore de la spitalizare, au fost semnificativ mai reduse comparativ cu cele evaluate ulterior, la reevaluare. Toate valorile obținute inițial au fost sub limitele de referință descrise în literatura de specialitate pentru subiecții sănătoși.

Tabelul 4.2 .Parametri ale muncii miocardice (myocardial work) și strainul global longitudinal.

Indici Myocardial Work	Baseline	Follow-up	Valoare p
GWI, mmHg%	1112 ± 372.6	1521 ± 467	0.040
GCW, mm Hg%	1248 ± 408.8	1666 ± 517	0.015
GWW, mmHg%	117 [77.2-138.8]	91 [59.7-140]	0.000
GWE, %	89 [82.7-92]	93 [89.7-95]	0.000
GLS	-10 ± 3.8	-14.2 ± 4.11	0.015

Datele sunt exprimate ca medie ± deviație standard sau mediană [interval intercuartilic]. LV GLS = strain longitudinal global al ventriculului stâng; GWI = indicele global al muncii miocardice; GCW = muncă constructivă globală; GWW = muncă pierdută globală; GWE = eficiența globală a muncii miocardice.

4.3.3.Corelația dintre inflamația sistemică și munca miocardică (MW)

Inflamația sistemică, evaluată prin nivelurile proteinei C reactive (PCR), a prezentat o corelație semnificativă cu modificările parametrilor muncii miocardice între cele două vizite. S-a observat o corelație negativă între valorile PCR și modificările în eficiența globală a muncii miocardice (GWE), cu un coeficient de corelație $r = -0.53$ și un nivel de semnificație statistică $p < 0.001$ (Figura 4.1.). În paralel, a existat o corelație pozitivă între nivelurile PCR și modificările în munca pierdută globală (GWW), cu $r = 0.48$ și $p < 0.001$ (Figura 4.2.), sugerând un impact negativ al inflamației asupra eficienței funcției miocardice.

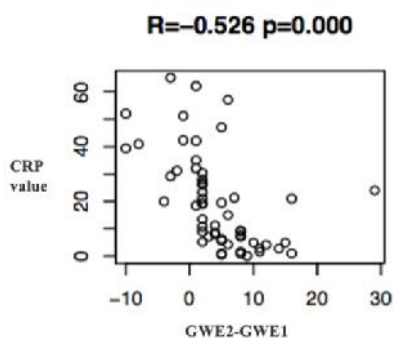


Figura 4.1. Corelația dintre PCR(CRP) și modificările GWE între vizite

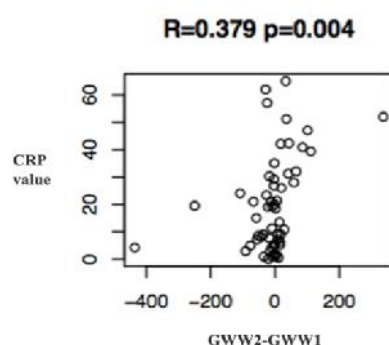


Figura 4.2. Corelația dintre PCR(CRP) și modificările GWW între vizite

GWE – Global Work Efficiency (Eficiența muncii globale), GWE1 – GWE la baseline ; GWE2 – GWE la follow-up, GWW – Global Wasted Work (Munca Globală Irosită), GWW1 – GWW la baseline ; GWW2 – GWW la follow-up

Un nivel al proteinei C reactive (PCR) mai mare de 28 mg/l (față de intervalul de referință al laboratorului: 1–5 mg/dl) a prezis o scădere a eficienței globale a muncii miocardice între vizita inițială și cea de urmărire. Această observație susține potențiala utilitate a PCR ca marker de disfuncție ventriculară stângă, evaluată prin analiza muncii miocardice (Figura 4.3.)

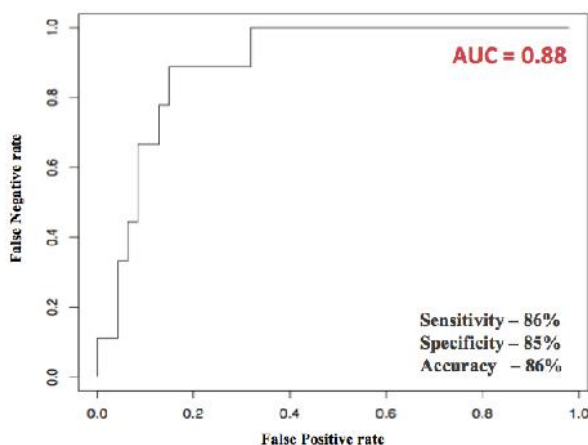


Figura 4.3. Un nivel al proteinei C reactive (PCR) mai mare de 28 mg/l a fost capabil să prezică o scădere a eficienței globale a muncii miocardice (Global Work Efficiency) între momentul inițial și vizita de control (vizita 2).

Reprezentările tip „bull’s-eye” ale muncii miocardice la pacienții cu valori scăzute ale proteinei C reactive oferă un exemplu elocvent al rolului muncii miocardice (MW) în disfuncția

ventriculară stângă subclinică, evidențiind o îmbunătățire vizibilă a parametrilor de eficiență globală a muncii (GWE) între momentul inițial și reevaluare. În schimb, atunci când au fost comparate aceste imagini cu cele obținute de la pacienți care prezentau un răspuns inflamator marcat – respectiv valori crescute ale PCR – imaginile analizate au sugerat o scădere a eficienței globale a muncii miocardice (Figura 4.4.).

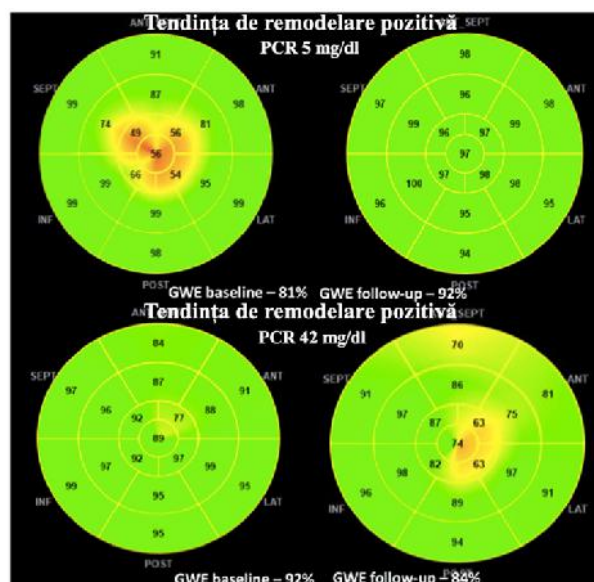


Figura 4.4. Modificări ale parametrilor de eficiență globală a muncii miocardice (GWE) între vizite: s-a observat o îmbunătățire a valorilor GWE la pacienții cu niveluri reduse de proteină C reactivă (PCR) (A), în timp ce la pacienții cu valori crescute ale PCR (B), eficiența globală a muncii a fost mai scăzută. **GWE – Eficiența globală a muncii miocardice**

4.3.4. Corelația dintre troponina ultrasensibilă, fracția de ejeție evaluată prin 2-DE, strainul longitudinal global (GLS) și munca miocardică (MW)

În studiul nostru, necroza miocardică evaluată prin troponina cardiacă ultrasensibilă (hs-cTnI) la momentul internării nu a prezentat o corelație semnificativă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) determinată prin ecocardiografie bidimensională (2-DE). Totuși, s-a observat o corelație semnificativă între nivelurile inițiale ale hs-cTnI și strainul longitudinal global (GLS), cu un coeficient de corelație $r = -0.43$ și $p = 0.001$. De asemenea, troponina s-a corelat negativ și cu doi parametri ai muncii miocardice înregistrate la internare: indicele global al muncii (GWI), $r = -0.43$, $p = 0.001$ și munca constructivă globală (GCW), $r = -0.40$, $p = 0.002$ (Figura 4.5.).

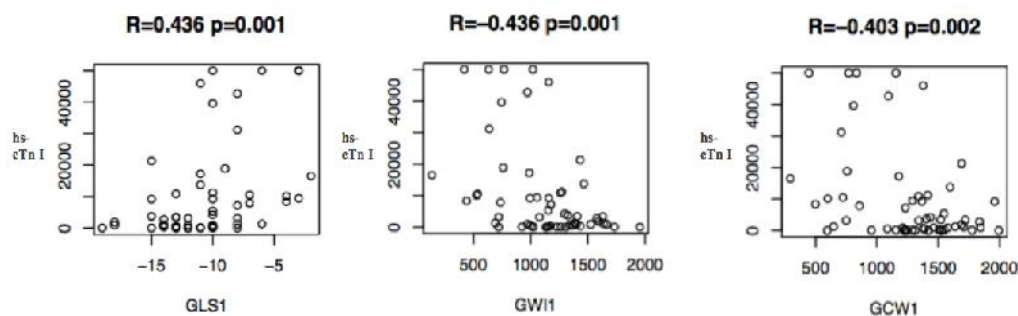


Figura 4.5. Corelația dintre troponina cardiacă ultrasensibilă (hs-cTn I) și strainul longitudinal global (GLS), indicele global al muncii miocardice (GWI) și munca constructivă globală (GCW) la momentul internării

4.4. Discuții

În cadrul studiului nostru, valorile PCR s-au corelat cu disfuncția ventriculară stângă, evaluată prin modificările eficienței globale a muncii miocardice (GWE) în primele 24 de ore de la internare și la două luni după evenimentul acut. Pacienții cu valori inițiale mai scăzute ale PCR au prezentat o îmbunătățire a parametrilor MW, exprimată printr-o creștere a GWE la reevaluare. În schimb, în cazul pacienților cu niveluri crescute de PCR la internare, s-a observat o creștere a muncii miocardice pierdute (GWW), indicând o contracție miocardică inefficientă.

Având în vedere că inflamația sistemică este un mecanism-cheie în fiziopatologia cut-off a PCR pentru progresia disfuncției ventriculare stângi a fost de 28 mg/dl (față de intervalul de referință: 0–5 mg/dl). Pe baza acestor date, o creștere de 5–6 ori a PCR ar putea indica pacienți cu risc de remodelare adversă sau disfuncție post-SCA. Aceste constatări sunt în concordanță cu studii anterioare care au arătat că nivelurile de PCR la două zile după PCI la pacienți cu STEMI s-au corelat semnificativ cu dimensiunea infarctului și cu parametri remodelării ventriculare [10-12].

În ceea ce privește relația dintre troponina cardiacă înalt sensibilă (hs-cTnI) și parametri ecocardiografici, datele noastre nu au identificat o corelație între hs-cTnI la internare și FEVS, însă s-a observat o corelație cu valorile inițiale ale GLS și cu parametrii MW precum GCW și GWI. Totodată, nivelurile de hs-cTnI nu s-au corelat cu modificările acestor parametri între momentul admiterii și reevaluare, ceea ce ridică semne de întrebare asupra valorii prognostice a troponinei în evaluarea remodelării ventriculare post-SCA. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele din literatură, care arată că, deși nivelurile crescute de troponină pot

prezice evenimente adverse după SCA [13], corelația lor cu disfuncția ventriculară nu este consecventă în studiile recente [14]. În timp ce valoarea GWI a fost susținută ca indicator predictiv pentru evenimente cardiovasculare pe termen mediu post-SCA, rolul GCW rămâne încă în dezbateri [15]. În acest context, datele noastre nu sprijină utilizarea hs-cTnI pentru evaluarea progresiei disfuncției ventriculare.

Una dintre *limitările acestui studiu* este numărul relativ redus de pacienți, precum și variabilitatea profilurilor angiografice, aspecte care trebuie luate în considerare în evaluarea leziunilor miocardice și a viabilității. Deși proteina C reactivă înalt sensibilă este recomandată pentru evaluarea inflamației, disponibilitatea sa limitată în multe centre face ca utilizarea formei standard de PCR să fie justificată. Conform rezultatelor obținute, PCR standard poate reprezenta un marker fiabil al afectării miocardice acute.

4.5. Concluzii

Acest studiu prospectiv realizat pe pacienți cu sindrom coronarian acut indică faptul că nivelurile proteinei C reactive (PCR), măsurate în primele 24 de ore de la internare, se corelează semnificativ cu modificările parametrilor muncii miocardice, în special eficiența globală a muncii (GWE) și munca miocardică pierdută (GWW). Aceste rezultate susțin utilizarea precoce a PCR ca biomarker prognostic în identificarea pacienților cu risc de disfuncție miocardică.

5. Impactul moleculei de adeziune VCAM-1 asupra remodelării miocardice la pacienții cu infarct miocardic acut

5.1. Introducere

În ultimii ani, numeroși biomarkeri imunologici au fost investigați pentru potențiala lor asociere cu patologia cardiovasculară, întrucât aceștia ar putea contribui la îmbunătățirea evaluării prognostice. Dintre aceștia, molecula de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1), membră a superfamiliei imunoglobulinelor, s-a remarcat ca un mediator esențial în răspunsul inflamator. Forma sa solubilă (sVCAM-1) este supraexprimată predominant sub influența citokinelor proinflamatorii la nivelul endoteliului vascular, unde facilitează adeziunea, recrutarea și transmigrarea celulelor imune, inclusiv monocite, limfocite, bazofile și eozinofile [16]. Creșterea persistentă a concentrației acestui biomarker la pacienții cu SCA a fost asociată cu o incidență crescută a evenimentelor cardiovasculare majore adverse într-un interval de șase luni [17]. La pacienții diagnosticați cu infarct miocardic acut (IMA), concentrațiile serice crescute de sVCAM-1 au demonstrat o asociere semnificativă cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței cardiace, consolidând astfel valoarea sa prognostică în această patologie [18].

Obiectivul principal al studiului a fost acela de a analiza asocierea dintre nivelurile serice ale VCAM-1 (sVCAM-1), volumul telediastolic al ventriculului stâng și fracția de ejeție a acestuia (FEVS), determinate prin ecocardiografie tridimensională, la pacienți diagnosticați cu sindroame coronariene acute.

5.2. Pacienți și metode

5.2.1. Populația de studiu

Prezentul studiu a fost conceput ca o cercetare prospectivă și a inclus aceiași pacienți diagnosticați cu sindrom coronarian acut (SCA), atât cu, cât și fără supradenivelare de segment ST. Criteriile de includere au respectat criteriile populației de studiu a lucrării, menționate anterior. Evaluarea inițială a fost realizată în primele 24 de ore de la internare, cuprinzând culegerea datelor clinice și demografice, parametrii de laborator, investigațiile imagistice ecocardiografice 3D (pentru determinarea volumelor ventriculare și a fracției de ejeție).

Reevaluarea pacienților a avut loc la un interval de 6–8 săptămâni, utilizând aceiași parametri de investigație clinică, biologică și imagistică.

5.2.2.Evaluarea biologică

În cadrul protocolului, toți pacienții au fost supuși unui set complet de analize de laborator, incluzând investigații hematologice și biochimice de rutină. Nivelurile serice ale formei solubile VCAM-1 (sVCAM-1) au fost determinate utilizând un kit ELISA de tip sandwich, disponibil comercial (Quantikine® Human VCAM-1/CD106 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, SUA), conform instrucțiunilor producătorului. Prelevarea pentru aceste determinări a fost repetată la momentul vizitei de urmărire.

5.2.3.Evaluarea ecocardiografică

Toți subiecții au beneficiat de o examinare ecocardiografică transtoracică completă, efectuată conform standardelor ghidurilor actuale prin utilizarea unor echipamente avansate de imagistică (Vivid E9 sau Vivid E95, GE Healthcare). Achizițiile tridimensionale (3-DE) au fost efectuate cu sonda 4V conform protocolului descris în Metodologia Cercetării iar imaginile au fost prelucrate ulterior offline prin intermediul software-ului EchoPac™ (versiunea 203, GE Healthcare).

5.2.4.Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată utilizând software-ul SPSS, versiunea 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SUA), conform metodei descrise în Metodologia Generală a Cercetării.

5.3. Rezultate

5.3.1.Populația de studiu

Au fost analizați 90 de pacienți, cu o vârstă medie de 54 ± 9 ani, dintre care 75 erau de sex masculin, internați cu diagnostic de sindrom coronarian acut (SCA). Valoarea medie a VCAM-1 solubil (sVCAM-1) determinată în primele 24 de ore de la internare a fost de $4,65 \pm 0,33$, în timp ce la momentul reevaluării această valoare a fost de $4,72 \pm 0,29$, diferența fiind statistic semnificativă (valoare $p = 0,04$). Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), evaluată prin ecocardiografie tridimensională (3-DE), a avut o valoare medie inițială de $47 \pm 8\%$. Toți pacienții au fost supuși angiografiei coronariene și au beneficiat de tratament

medicamentos standardizat, în conformitate cu recomandările actuale din ghidurile europene de practică clinică [1].

5.3.2. Corelația dintre nivelurile serice de sVCAM-1 la momentul inițial și modificările volumului telediastolic ventricular stâng și ale fracției de ejeție a ventriculului stâng, evaluate prin ecocardiografie tridimensională

Analiza statistică a evidențiat o corelație negativă semnificativă între valorile sVCAM-1 măsurate la momentul internării și modificarea volumului telediastolic ventricular stâng (LVEDV) între evaluarea inițială și cea de urmărire ($r = -0,42$; $p < 0,05$) (Figura 5.1.). Această relație sugerează că nivelurile crescute ale biomarkerului sVCAM-1 la debut sunt asociate cu o creștere mai accentuată a volumului ventricular în perioada post-eveniment.

De asemenea, s-a constatat o corelație negativă semnificativă între concentrațiile inițiale de sVCAM-1 și modificarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) între cele două evaluări, efectuate la internare și după un interval de 6–8 săptămâni ($r = -0,43$; $p < 0,05$), ceea ce indică faptul că valori mai ridicate ale sVCAM-1 la prezentare sunt asociate cu o reducere a funcției sistolice a VS, reflectată prin scăderea FEVS determinată prin 3DE (Figura 5.2.)

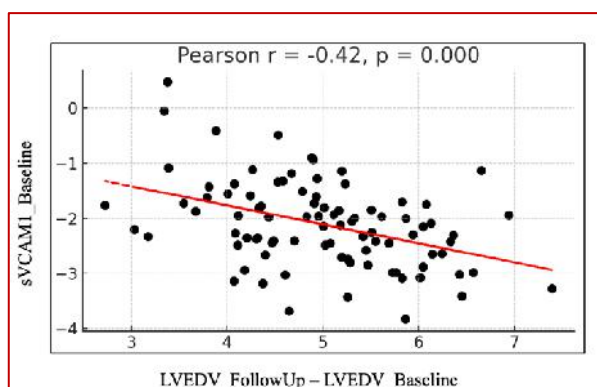


Figura 5.1. Corelația dintre valorile sVCAM-1 la momentul inițial și modificările volumului telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV) între cele două vizite

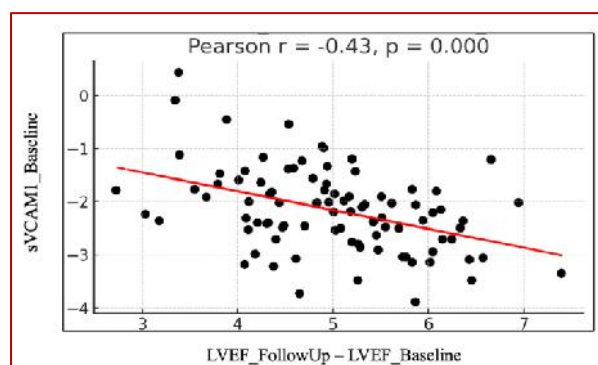


Figura 5.2. Corelația dintre valorile sVCAM-1 la momentul inițial și modificările fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF-FEVS) între cele două vizite

5.3.3. Corelația dintre modificările concentrației serice de VCAM-1 între vizita inițială și reevaluare și modificările parametrilor ecocardiografici 3D: LVEDV și LVEF

S-a observat o corelație pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic între variația volumului telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV), evaluat prin ecocardiografie tridimensională (3-DE), și creșterea nivelurilor serice de sVCAM-1 de la momentul internării până la reevaluarea ulterioară ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Această asociere sugerează că pacienții care au înregistrat o creștere mai pronunțată a concentrației de sVCAM-1 în intervalul de urmărire au prezentat, de asemenea, o dilatare ventriculară mai importantă, evidențiată prin creșterea LVEDV la reevaluare (Figura 5.3). În plus, s-a identificat o corelație negativă semnificativă între modificările fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și modificările nivelului de sVCAM-1 pe parcursul perioadei de urmărire ($r = -0,46$; $p < 0,05$). Astfel, pacienții care au prezentat o creștere mai mare a concentrației de sVCAM-1 între evaluările inițială și finală au înregistrat, în paralel, o scădere mai accentuată a funcției sistolice ventriculare, exprimată prin reducerea LVEF (Figura 5.4.).

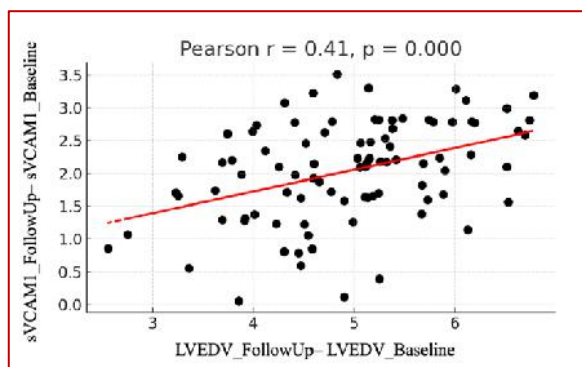


Figura 5.3. Corelația dintre modificările valorilor sVCAM-1 și modificările volumului telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV) între cele două vizite

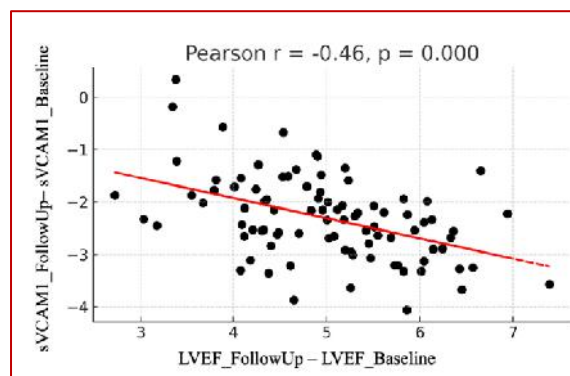


Figura 5.4. Corelația dintre modificările valorilor sVCAM-1 și modificările fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) între cele două vizite

5.4. Discuții

În cadrul prezentului studiu, pacienții diagnosticați cu sindrom coronarian acut (SCA) care prezentau valori crescute ale VCAM-1 la momentul internării au înregistrat, la reevaluarea efectuată la 6–8 săptămâni post-eveniment, o creștere semnificativă a volumului telediastolic

al ventriculului stâng evaluat prin 3-DE , sugerând o tendință către remodelare ventriculară adversă. În plus, valorile crescute ale VCAM-1 la momentul inițial s-au asociat cu o reducere progresivă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) în perioada de urmărire. Această relație invers proporțională susține ipoteza conform căreia un status inflamator intens în faza acută a sindromului coronarian poate contribui la deteriorarea progresivă a funcției sistolice a ventriculului stâng.

Până în prezent, acesta este, din câte cunoaștem, primul studiu care explorează relația dintre valorile sVCAM-1 și performanța funcțională a ventriculului stâng utilizând tehnica ecocardiografică tridimensională. Literatura existentă confirmă faptul că nivelurile serice ale VCAM-1 la pacienții cu infarct miocardic reprezintă un indicator sensibil al riscului de insuficiență cardiacă post-SCA, fiind semnificativ mai mari la pacienții cu supradenivelare de segment ST care dezvoltă simptomatologie de insuficiență cardiacă la externare [17].

Pe lângă analiza valorilor inițiale, studiul nostru a inclus și evaluarea dinamicii serice a sVCAM-1 la două luni după evenimentul coronarian acut. S-a observat că o creștere semnificativă a sVCAM-1 între evaluările inițială și de control s-a corelat direct cu markerii remodelării adverse – respectiv creșterea volumului telediastolic și reducerea fracției de ejeție – reflectând o alterare progresivă a funcției sistolice. Aceste date sprijină ipoteza conform căreia persistența activării inflamatorii, reflectată de creșterea progresivă a VCAM-1, ar putea juca un rol patogen relevant în degradarea structurală și funcțională a miocardului după SCA.

Datele noastre sunt în concordanță cu observațiile publicate anterior în care valorile crescute de sVCAM-1 s-au corelat cu dimensiunea infarctului, remodelarea ventriculară și apariția evenimentelor clinice adverse la un an [19]. Deși persistă provocări legate de livrarea țintită și transpunerea în practica clinică, progresele în ingineria moleculară și în tehnologiile de administrare medicamentoasă oferă perspective favorabile pentru dezvoltarea unor intervenții terapeutice eficiente și fezabile din punct de vedere clinic [20].

Ca și *limitări ale studiului* putem menționa că deși datele obținute sugerează o posibilă asociere între nivelurile sVCAM-1 și procesul de remodelare a ventriculului stâng, sunt necesare studii suplimentare, cu un număr mai mare de pacienți și o durată extinsă de urmărire.

5.5. Concluzii

Acest studiu evidențiază potențialul VCAM-1 – un biomarker al inflamației și activării imune – de a servi ca indicator prognostic pentru disfuncția ventriculului stâng, reflectată prin

modificările fracției de ejeție (FEVS) și ale volumului telediastolic ventricular stâng în perioada post-SCA.

Rezultatele obținute subliniază rolul esențial al mecanismelor inflamatorii în procesul de remodelare cardiacă și susțin necesitatea continuării cercetărilor privind utilitatea VCAM-1 atât în stratificarea riscului, cât și ca posibilă țintă terapeutică în managementul pacienților cu SCA.

6. Asocierea dintre biomarkeri inflamatori serici, fracția de ejeție și volumul ventriculului stâng, evaluate prin ecocardiografie 3D la pacienți cu infarct miocardic acut

6.1. Introducere

Inflamația și activarea imună joacă un rol central în patogeneza și evoluția infarctului miocardic acut, influențând direct remodelarea miocardică postischemică și disfuncția ventriculară stângă. Numeroase molecule descrise în contextul IMA și remodelării ventriculare joacă un rol important în **modularea imunității înnăscute**.

NCAM-1, prin menținerea integrității celulare și reactivarea căilor de semnalizare embrionare, poate modula răspunsul imun înnăscut, limitând activarea excesivă a celulelor inflamatorii și promovând un microambient protector în fazele incipiente ale agresiunii ischemice. [20,21]. **PRCP (prolylcarboxipeptidază)**, o serin-protează implicată în metabolismul vasopectidelor, s-a dovedit esențială în reglarea mitofagiei cardiace și reducerea leziunilor de reperfuzie, cu impact pozitiv asupra funcției ventriculare [22,23]. **NRP1 (neuropilina-1)** este un coreceptor multifuncțional implicat în permeabilitatea vasculară și integritatea barierei endoteliale, iar prin efectele sale asupra permeabilității vasculare și integrității endoteliale, are un rol esențial în controlul traficului leucocitar, influențând astfel activarea și recrutarea celulelor componente ale imunității înnăscute (monocite, macrofage, neutrofile), contribuind la reglarea echilibrului între inflamație și reparare post-ischemică [24,25]. Pe de altă parte, **Fetuin-B**, este asociat cu disfuncție metabolică, inflamație și instabilitatea plăcii aterosclerotice, fiind identificat ca marker predictiv al infarctului miocardic acut [26,27]. **AOC3/VAP-1**, cu funcție duală (adezivă și enzimatică), facilitează recrutarea leucocitelor în țesutul ischemic și contribuie la amplificarea inflamației vasculare, fiind

propusă ca țintă terapeutică pentru prevenirea remodelării ventriculare [28]. **Fetuin-B** și **AOC3/VAP-1** sunt asociate cu **activarea exacerbată a imunității înnăscute**, prin favorizarea recrutării leucocitelor, amplificarea stresului oxidativ și promovarea unui profil proinflamator ce contribuie la instabilitatea plăcii și remodelarea adversă. **Cistatina C**, un inhibitor endogen al cistein-proteazelor și marker sensibil al funcției renale, s-a dovedit a avea valoare predictivă semnificativă pentru evenimente cardiovasculare, insuficiență cardiacă și mortalitate în rândul pacienților cu IMA [29-31]. Astfel, aceste proteine par să ocupe un loc central în orchestrarea interacțiunilor dintre stresul metabolic și ischemic, răspunsul inflamator precoce și activarea căilor imunității înnăscute, reprezentând potențiale ținte terapeutice pentru modularea acestui răspuns în vederea prevenirii disfuncției ventriculare și a progresiei către insuficiență cardiacă post-IMA.

Prezentul studiu își propune să investigheze corelația dintre nivelurile serice ale acestor biomarkeri (NCAM-1, PRCP, NRP1, Fetuin-B, AOC3 și Cistatina C) și FEVS prin 3-DE la pacienți cu infarct miocardic acut, pentru a evidenția posibila lor valoare prognostică în identificarea disfuncției ventriculare post-ischemice și în orientarea strategiilor terapeutice viitoare.

6.2. Pacienți și Metode

6.2.1. Populația de studiu

Acest studiu prospectiv a fost realizat pe lotul de pacienți ai lucrării diagnosticate cu sindrom coronarian acut (SCA), indiferent de prezența sau absența supradenivelării segmentului ST. Selecția pacienților pentru acest subgrup de analiză a fost realizată în deplină concordanță cu metodologia utilizată în studiul original. Evaluarea clinică, biologică și imagistică inițială a fost efectuată în primele 24 de ore de la internare, iar reevaluarea a avut loc la 6–8 săptămâni, aplicând aceleași standarde și protocoale de investigare precum în cercetarea principală.

6.2.2. Analizele de laborator

Evaluarea biologică a pacienților incluși în acest subgrup a respectat protocolul utilizat în studiul principal, toți participanții fiind supuși unui set complet de analize hematologice și biochimice de rutină. În cadrul acestui subgrup de analiză, evaluarea biologică a fost extinsă prin proteinele NCAM-1, PRCP, NRP1, Fetuin-B, AOC3/VAP-1 și Cistatina C. Cu excepția Cistatinei C, care a fost determinată fie prin metode imunoturbidimetrice automatizate, fie prin

kit ELISA, toate celelalte proteine au fost dozate utilizând truse comerciale ELISA de tip sandwich, aplicate conform instrucțiunilor producătorilor. Probele biologice au fost recoltate atât la internare, cât și la vizita de urmărire efectuată la 6–8 săptămâni.

6.2.3. Evaluarea ecocardiografică

Evaluarea funcției ventriculare stângi a fost realizată utilizând aceeași metodologie ecocardiografică descrisă în lucrarea principală și în studiile anterioare, respectând protocoalele standard ale Societății Europene de Cardiologie și ale Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară.

6.2.4. Analiza statistică

Datele obținute au fost procesate utilizând software-ul SPSS (versiunea 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, SUA). Analiza respectă Metodologia Cercetării Generale descrise anterior.

6.3. Rezultate

6.3.1. Populația de studiu

Caracteristicile clinice și demografice ale celor 90 de pacienți incluși au fost prezentate în detaliu în studiile anterioare din cadrul aceleiași lucrări, întrucât aceștia fac parte din același lot analizat inițial. În ceea ce privește profilul biologic al biomarkerilor analizați, valorile medii, împreună cu deviațiile standard, valorile minime și maxime la momentul internării (V1) și la reevaluarea efectuată la 6–8 săptămâni (V2), sunt sintetizate în Tabelul 6.1. Se observă variații interindividuale semnificative pentru fiecare proteină în parte, cu tendințe de creștere în unele cazuri pe parcursul intervalului de monitorizare

Tabelul 6.1. Rezumat statistic al valorilor serice ale biomarkerilor analizați la momentul inițial (V1) și la reevaluarea efectuată la 6–8 săptămâni (V2).

Biomarker	Momentul dozării	Media	Deviația Standard	Valoarea Minimă	Valoarea Maximă
AOC3	V1	3.3866	0.3985	2.2351	4.2549
AOC3	V2	3.5135	0.4068	2.3277	4.5791
CST3	V1	6.2933	0.4793	5.2701	7.7965
CST3	V2	6.2808	0.5158	4.9170	7.3935
FETUB	V1	1.0551	0.5279	-0.1574	2.1792
FETUB	V2	1.3748	0.4412	0.4898	2.3284
NCAM1	V1	3.0484	0.4385	2.0509	4.3947

NCAM1	V2	3.0351	0.3565	2.3201	3.9699
NRP1	V1	0.7484	0.4311	-0.4135	1.7188
NRP1	V2	1.1524	0.3415	0.0396	1.7593
PRCP	V1	0.6572	0.4116	-0.3174	1.6629
PRCP	V2	0.7616	0.3664	0.0956	1.5648

6.3.2. Corelația între NCAM-1 și remodelarea ventriculară stângă

Analiza de corelație Pearson a indicat o asociere semnificativă negativă între modificarea valorilor FEVS și modificarea concentrației serice a NCAM1, cu un coeficient de corelație $r = -0.4$, $p = 0.018$. (Figura 6.1) În ceea ce privește remodelarea cavității, a fost identificată o corelație pozitivă semnificativă între diferența în volumul telediastolic măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și NCAM1_diferență (dinamica nivelului seric între vizite), cu un coeficient Pearson $r = 0.50$ $p = 0.012$. Acest rezultat indică faptul că pacienții la care s-a înregistrat o creștere a NCAM-1 au prezentat, de asemenea, o creștere a volumului telediastolic al ventriculului stâng, ceea ce reflectă o dilatare progresivă a cavității ventriculare. (Figura 6.2.). Deși NCAM-1 are un rol protector în faza acută a infarctului, această evoluție sugerează că menținerea crescută a NCAM-1 poate reflecta procese de reparare inefficientă, inflamație cronică sau fibroză progresivă, favorizând disfuncția ventriculară pe termen lung.

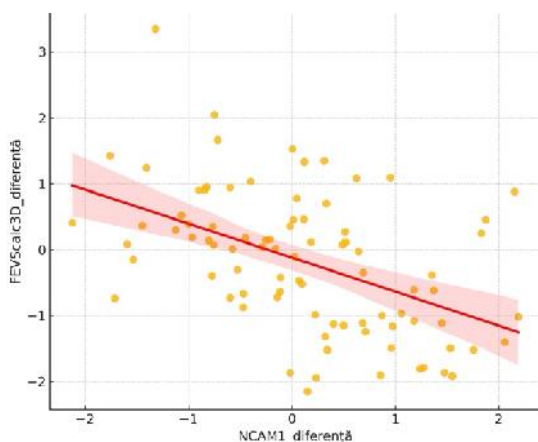


Figura 6.1. Corelația dintre modificarea fracției de ejeție ventriculare stângi calculate 3D (FEVScalc3D_diferență) și modificarea concentrației serice a NCAM1 ($r = -0.42$)

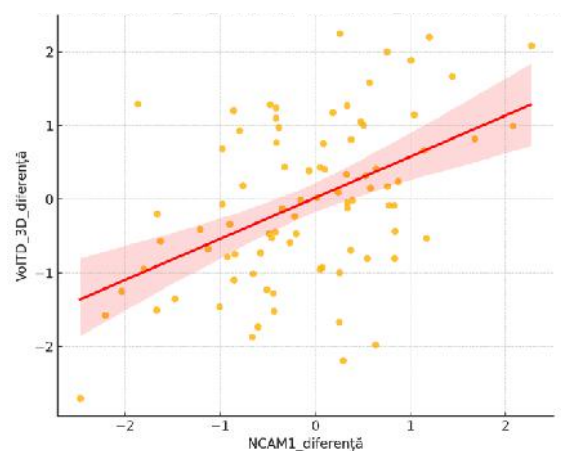


Figura 6.2. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a NCAM1 ($r = 0.50$)

6.3.3. Corelația între PRCP și remodelarea ventriculară stângă

S-a observat o corelație semnificativă pozitivă între diferența de volum telediastolic 3D (VolTD_3D_diferență) și diferența de PRCP, cu un coeficient Pearson de 0.45 și o valoare p de 0.026, ceea ce sugerează că o creștere a nivelului PRCP în timp este asociată cu o dilatare progresivă a ventriculului stâng. (Figura 6.3) În același eșantion, s-a identificat o corelație semnificativă negativă între diferența de fracție de ejeție calculată 3D (FEVScalc3D_diferență) și diferența de PRCP ($r = -0.42$, $p = 0.018$), ceea ce indică faptul că o creștere a nivelului PRCP în evoluție se asociază cu o scădere a funcției sistolice a ventriculului stâng. (Figura 6.4). S-a evaluat asocierea dintre valorile PRCP de la prima vizită (PRCP_V1) și modificarea în timp a volumului telediastolic (VolTD_3D_diferență), rezultând o corelație negativă semnificativă ($r = -0.47$, $p = 0.026$), ceea ce sugerează că valori inițiale mai mari de PRCP ar putea fi asociate cu o evoluție mai favorabilă din punct de vedere structural. (Figura 6.5) Aceste rezultate indică un posibil rol bifazic sau dependent de context al PRCP, în care variațiile sale în timp reflectă remodelare cardiacă adversă, în timp ce nivelurile crescute la momentul inițial pot avea un caracter protector sau predictiv pozitiv asupra evoluției ventriculare.

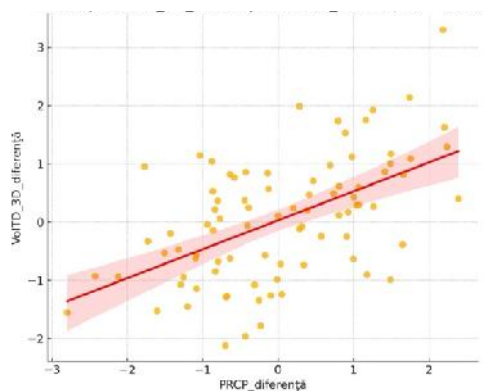


Figura 6.3 . Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a PRCP ($r = 0.45$)

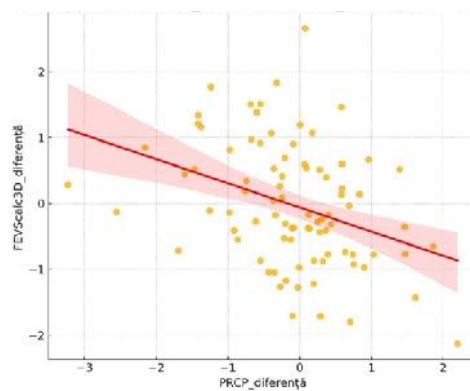


Figura 6.4. Corelația dintre modificarea fracției de ejeție ventriculare stângi calculate 3D (FEVScalc3D_diferență) și modificarea concentrației serice a PRCP ($r = -0.42$)

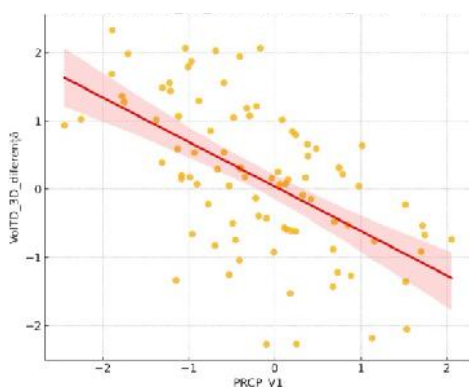


Figura 6.5. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și nivelul seric inițial al PRCP (PRCP_V1) ($r = -0.47$)

6.3.5. Corelația între NRP1 și remodelarea ventriculară stângă

S-a observat o corelație negativă semnificativă între valorile inițiale ale NRP1 (NRP1_V1) și modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng (VolTD_3D_diferență) (Figura 6.6.) Această relație indică faptul că pacienții cu valori inițiale mai mari de NRP1 au prezentat, pe parcursul evoluției, o tendință de scădere a volumului telediastolic, ceea ce sugerează un posibil efect favorabil sau protector al acestei proteine asupra remodelării cavitate. În plus, s-a identificat o corelație pozitivă semnificativă între VolTD_3D_diferență (modificarea volumului telediastolic al VS) și modificarea valorilor NRP1 în timp (NRP1_diferență) cu $r = 0.50$ și $p < 0.05$. (Figura 6.7) Aceste date sugerează un posibil comportament bifazic sau dependent de context al proteinei NRP1, în care nivelurile crescute la momentul inițial par să aibă un efect protector, în timp ce o creștere în evoluție ar putea reflecta activarea unor mecanisme implicate în remodelarea adversă.

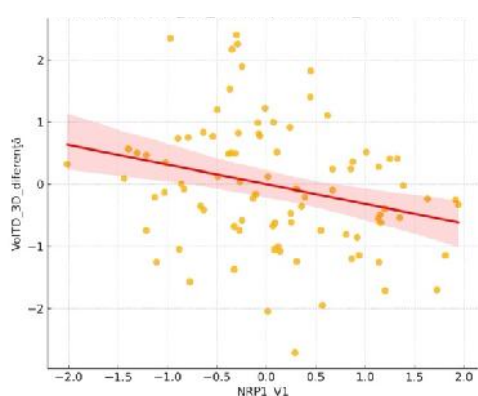


Figura 6.6. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și concentrația serică inițială a NRP1 (NRP1_V1) ($r = -0.48$)

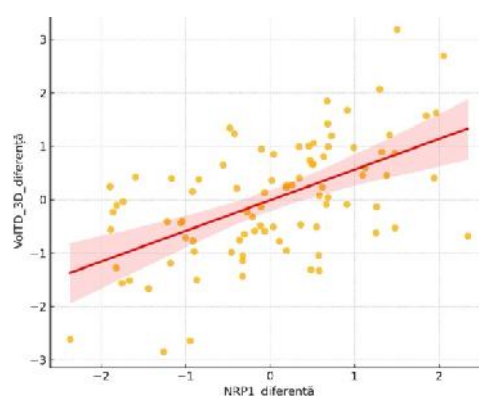


Figura 6.7. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a NRP1 (NRP1_diferență) ($r = 0.5$)

6.3.6. Corelația între AOC3 și remodelarea ventriculară stângă

S-a constatat o corelație negativă semnificativă între nivelurile serice inițiale ale AOC3 (AOC3_V1) și modificarea volumului telediastolic 3D (VolTD_3D_diferență), indicând faptul că pacienții cu valori mai mari de AOC3 la prima vizită au prezentat, pe parcursul perioadei de urmărire, o tendință de scădere a volumului telediastolic. Această relație sugerează un posibil rol protector al valorilor crescute de AOC3 în stadiile inițiale, în ceea ce privește remodelarea cavitară ventriculară stângă. ($r = -0.47$, $p = 0.012$). (Figura 7.8) În schimb, analiza diferențelor a evidențiat o corelație pozitivă semnificativă între VolTD_3D_diferență și AOC3_diferență ($r = 0.50$, $p < 0.001$), indicând că o creștere a nivelului AOC3 de-a lungul timpului este asociată cu o dilatare progresivă a ventriculului stâng. (Figura 7.9.)

În ceea ce privește funcția sistolică, a fost identificată o corelație negativă semnificativă între FEVS_3D_diferență și AOC3_diferență ($r = -0.45$, $p = 0.049$). Această asociere sugerează că o creștere a AOC3 este însoțită de o ușoară deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng, completând tabloul unei posibile implicări a acestei molecule în remodelarea patologică globală – atât structurală, cât și funcțională. (Figura 7.10)

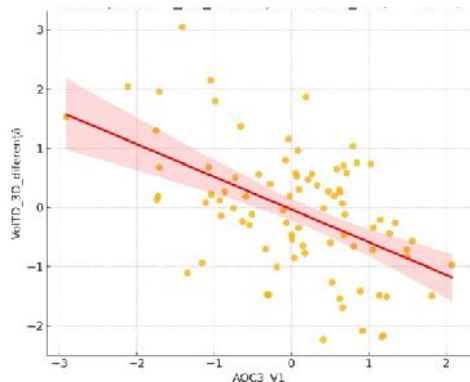


Figura 6.8. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și concentrația serică inițială a AOC3 (AOC3_V1) ($r = -0.47$)

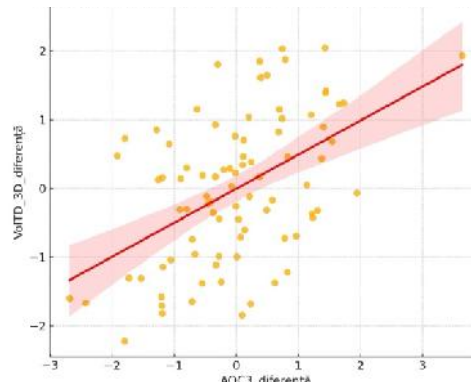


Figura 6.9. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a AOC3 (AOC3_diferență) ($r = 0.50$)

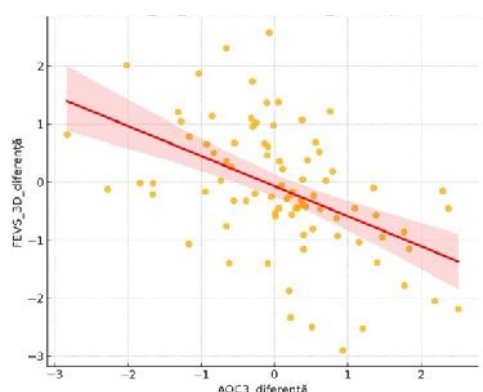


Figura 6.10. Corelația dintre modificarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng calculate 3D (FEVS_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a AOC3 (AOC3_diferență) ($r = -0.45$)

6.3.7. Corelația între CST3 și remodelarea ventriculară stângă

A fost identificată o corelație pozitivă semnificativă între modificarea volumului telediastolic 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea nivelurilor CST3 (CST3_diferență) ($r = 0.58$, $p = 0.018$), sugerând că o creștere a CST3 pe parcursul perioadei de urmărire este asociată cu o dilatare progresivă a cavității ventriculare stângi. (Figura 6.11) În plus, s-a constatat o corelație negativă semnificativă între VolTD_3D_diferență și valorile inițiale ale CST3 (CST3_V1) ($r = -0.60$, $p = 0.014$), ceea ce ar putea sugera un efect protector al valorilor crescute de CST3 în stadiile inițiale sau o dinamică complexă a acestui marker în funcție de momentul evaluării. (Figura 6.12) Referitor la funcția sistolică, s-a evidențiat o corelație negativă semnificativă între modificarea fracției de ejeecție 3D (FEVS_3D_diferență) și CST3_diferență ($r = -0.52$, $p = 0.011$), indicând că o creștere a CST3 de-a lungul evoluției clinice este asociată cu o deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng. (Figura 6.13) Aceste constatări susțin o potențială implicare a CST3 în remodelarea ventriculară patologică, cu impact asupra structurii și funcției miocardice.

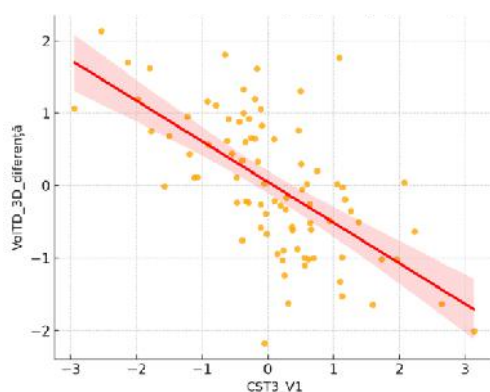


Figura 6.11. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și concentrația serică inițială a CST3 (CST3_V1) ($r = -0.60$)

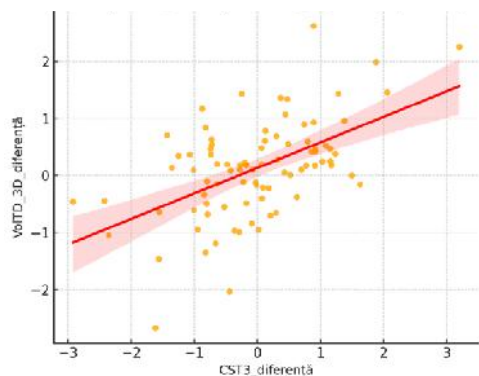


Figura 6.12. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a CST3 (CST3_diferență) ($r = 0.58$)

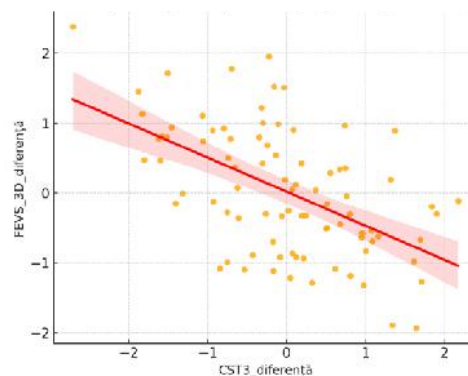


Figura 6.13. Corelația dintre modificarea fracției de ejecție a ventriculului stâng calculate 3D (FEVS_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a CST3 (CST3_diferență) ($r = -0.52$)

6.3.8. Corelația între FETUB și remodelarea ventriculară stângă

Rezultatele au evidențiat o corelație semnificativă pozitivă între diferența de FETUB și diferența de VolTD_3D pe parcursul perioadei de urmărire ($r = 0.52$, $p < 0.05$) (Figura 7.14). Această asociere indică faptul că pacienții care au prezentat o creștere a nivelului seric de FETUB în evoluție au înregistrat și o tendință de creștere a volumului telediastolic al ventriculului stâng, un marker ecocardiografic al dilatației cavitare. Astfel, FETUB_diferență pare a fi un posibil indicator al unui proces de remodelare adversă, reflectând poate o activare subclinică a unor mecanisme inflamatorii sau fibroproliferative.

În schimb, analiza valorilor inițiale ale FETUB (FETUB_V1) a **arătat o** corelație negativă semnificativă, cu VolTD_3D_diferență ($r = -0.55$, $p = 0.049$). (Figura 7.15) Această relație sugerează că nivelurile crescute de FETUB la momentul inițial ar putea fi asociate cu o evoluție mai puțin marcată a dilatației ventriculare în timp, ceea ce ar putea reflecta un efect temporar compensator sau protector în stadiile incipiente ale remodelării cardiace. Prin urmare, datele obținute susțin o dinamică bidirecțională a FETUB, în funcție de momentul evaluării: în timp ce valorile crescute inițial ar putea semnala o stare compensatorie relativ favorabilă, o creștere susținută a FETUB în evoluție pare să fie asociată cu deteriorare structurală progresivă.

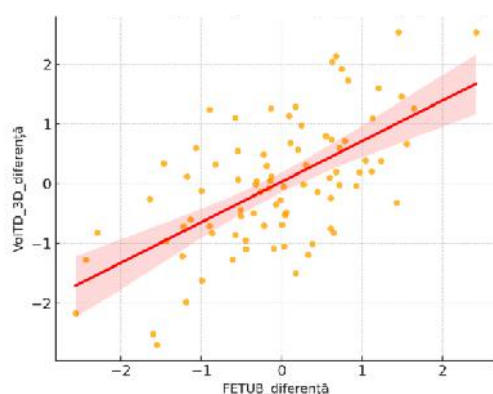


Figura 6.14. Corelația dintre modificarea fracției de ejecție a ventriculului stâng calculate 3D (FEVS_3D_diferență) și modificarea concentrației serice a FETUB (FETUB_diferență) ($r = -0.52$)

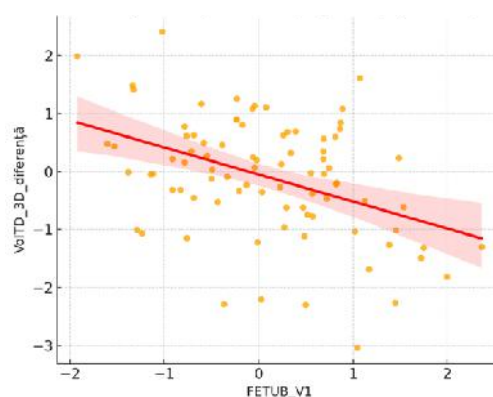


Figura 6.15. Corelația dintre modificarea volumului telediastolic al ventriculului stâng măsurat 3D (VolTD_3D_diferență) și concentrația serică inițială a FETUB (FETUB_V1) ($r = -0.55$)

6.4. Discuții

Rezultatele obținute în cadrul studiului de față evidențiază un potențial rol semnificativ al unor biomarkeri serici, aparținând sferei moleculelor de aderență celulară, proteazelor și inhibitorilor acestora, în monitorizarea și înțelegerea procesului de remodelare ventriculară stângă post-infarkt miocardic acut. Analizele corelaționale au indicat existența unor relații semnificative între modificările acestor biomarkeri și parametri ecocardiografici esențiali, atât volumetrici (VolTD_3D), cât și funcționali (FEVS_3D), oferind o perspectivă extinsă asupra proceselor biologice implicate în evoluția pacienților cu afectare cardiacă ischemică.

Rezultatele studiului au evidențiat că mai mulți biomarkeri serici sunt asociați cu parametri ecocardiografici ai remodelării ventriculare stângi post-infarkt. NCAM1 s-a corelat negativ cu funcția sistolică și pozitiv cu dilatarea cavității, sugerând implicarea sa în remodelarea funcțională și structurală adversă. PRCP și NRP1 au prezentat un comportament bifazic, cu valori inițiale asociate favorabil cu evoluția, dar creșteri ulterioare corelate cu disfuncție ventriculară și dilatare, indicând un posibil rol dual: protector precoce și maladaptativ în stadii tardive. AOC3 a sugerat un efect protector în faza acută, dar cu potențial inflamator și de remodelare adversă în evoluție. CST3 și FETUB au arătat un model similar,

cu roluri protectoare inițial, urmate de corelații pozitive cu dilatarea și scăderea funcției ventriculare, sugerând implicații în inflamație și fibroză progresivă.

În ansamblu, aceste date susțin ideea că remodelarea post-infarct este influențată de un echilibru complex între procese compensatorii și mecanisme patologice progresive, mediate de interacțiuni moleculare detectabile prin biomarkeri circulanți. Cu toate acestea, interpretarea acestor rezultate trebuie făcută cu prudență, în contextul limitărilor studiului, printre care natura observațională, imposibilitatea stabilirii unei relații cauzale directe și lipsa stratificării pacienților în funcție de severitatea infarctului, tipul de tratament sau comorbidități.

6.5.Concluzii

Biomarkeri, precum **NCAM1**, s-au corelat cu disfuncția sistolică și dilatarea cavitară, indicând un rol negativ în remodelare. Alții, precum **PRCP**, **NRP1**, **AOC3**, **CST3** și **FETUB**, au prezentat un comportament bifazic: inițial protectori, ulterior asociați cu disfuncție și dilatare ventriculară, sugerând o tranziție de la un rol favorabil la unul maladaptativ, asociat cu inflamația și fibroza progresivă.

7.Concluzii și contribuții personale

Lucrarea de față a urmărit atingerea unui obiectiv esențial în practica actuală: identificarea unor metode mai sensibile și integrate de evaluare a pacientului cu infarct miocardic acut, cu scopul de a anticipa remodelarea ventriculară negativă și de a îmbunătăți prognosticul funcțional pe termen lung. Studiul s-a desfășurat pe patru direcții principale, fiecare contribuind în mod distinct la consolidarea ipotezelor formulate și la generarea unor concluzii cu relevanță clinică și științifică.

În primul rând, s-a demonstrat faptul că metoda de cuantificare a muncii miocardice (myocardial work), derivată din deformarea miocardică (strain longitudinal global) și presiunea arterială, este reproductibilă inter- și intra-observator, inclusiv între evaluatori cu experiență variabilă în ecocardiografie (operatori avansați, intermediari și începători). Astfel, reproducerea fidelă a rezultatelor între evaluatori contribuie la standardizarea acestor metode și la extinderea lor în studii multicentrice sau în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu boală cardiacă ischemică.

În continuare, s-a explorat impactul inflamației sistemice asupra performanței miocardice, utilizând proteina C reactivă (PCR) ca marker standardizat. S-a constatat că valorile crescute ale PCR se asociază cu o eficiență scăzută a muncii miocardice și cu o creștere a contractilității ineficiente. Aceste date susțin integrarea markerilor inflamatori în modelele predictive ale disfuncției ventriculare, alături de parametri imagistici tradiționali.

Lucrarea a demonstrat, de asemenea, implicarea moleculei de adeziune vasculară VCAM-1 în remodelarea miocardică post-infarct miocardic acut, identificând o asociere semnificativă între nivelurile serice ale acesteia și parametri ecocardiografici ce caracterizează dilatarea cavitară și scăderea fracției de ejeție la 6-8 săptămâni post-infarct. Aceste date susțin rolul moleculei VCAM-1 ca biomarker seric cu potențial prognostic în stratificarea riscului de remodelare ventriculară adversă la pacienții cu sindrom coronarian acut

O contribuție a lucrării o reprezintă integrarea și analiza unor biomarkeri serici noi, precum AOC3, CST3, NCAM-1, PRCP, FETUB și NR1, care au fost puțin explorați anterior în contextul remodelării post-infarct. Analizele corelaționale au evidențiat un comportament dinamic și adesea bifazic al acestor proteine: valori inițiale crescute ale unora dintre acești markeri s-au corelat cu o evoluție ecocardiografică favorabilă, sugerând un posibil rol protector în faza acută; în schimb, creșterea acestora în timp s-a asociat cu dilatarea cavitară progresivă și scăderea fracției de ejeție, indicând o tranziție spre remodelare adversă. Aceste descoperiri susțin ideea că remodelarea post-ischemică este influențată nu doar de ischemie și necroză miocardică, ci și de procese imune, inflamatorii și de reorganizare tisulară, reflectate la nivel molecular.

Printre contribuțiile personale se numără:

- Realizarea primului studiu clinic românesc care a evaluat comparativ reproductibilitatea muncii miocardice între observatori cu niveluri diferite de experiență, cu implicații metodologice importante pentru validarea și extinderea acestei metode în practica curentă;

- Demonstrarea pentru prima dată în literatura autohtonă a unei relații directe între PCR și munca miocardică eficientă (GWE), adăugând valoare clinică unui parametru imagistic recent;

- În cadrul prezentei lucrări am realizat pentru prima dată în literatura de specialitate o evaluare corelativă între moleculele de adeziune vasculară VCAM-1 și parametri de remodelare ventriculară stângă evaluați prin ecocardiografie tridimensională la pacienții cu sindrom coronarian acut. În acest context, VCAM-1 se conturează drept o țintă promițătoare

pentru dezvoltarea unor terapii moleculare capabile să modifice evoluția post-infarct, prin inhibarea căilor patogenice pe care aceasta le mediază.

- Integrarea unor biomarkeri noi ai inflamației și ai răspunsului imun (inclusiv AOC3, NCAM1, PRCP, FETUB și CST3) într-o analiză ecocardiografică tridimensională avansată;
- Propunerea unui model de interpretare integrativă a modificărilor volumetrice și funcționale ale ventriculului stâng în corelație cu dinamica biomarkerilor;
- Participarea la standardizarea protocolului de achiziție ecocardiografică repetată în același centru, cu aplicații directe în cercetarea clinică și practica ecocardiografică.

Lucrarea are numeroase avantaje tehnico-metodologice, printre care se remarcă utilizarea unei tehnologii imagistice moderne (ecocardiografie 3D), evaluarea în dinamică a pacientului post-infarct și integrarea datelor imagistice cu informații biologice serice. Totodată, acest tip de analiză multidimensională, permite o înțelegere mai complexă a proceselor patologice subtile care preced apariția disfuncției manifeste și poate ghida intervenții terapeutice precoce și personalizate.

Direcțiile viitoare de cercetare propuse includ: validarea acestor markeri în cohorte largi și diverse, integrarea lor în scoruri clinice compozite care să includă date imagistice și serologice, explorarea rolului terapeutic al intervențiilor antiinflamatoare și imunomodulatoare, precum și dezvoltarea unor modele predictive care să permită stratificarea riscului individualizat pentru remodelare adversă.

În concluzie, această lucrare de doctorat aduce o contribuție științifică relevantă și originală în domeniul cardiologiei imagistice și al biomarkerilor circulanți. Prin demonstrarea unei relații semnificative între inflamația sistemică, markerii moleculari și parametri de ecocardiografie avansată, lucrarea oferă o bază solidă pentru aprofundarea înțelegerii procesului de remodelare cardiacă și pentru dezvoltarea unor strategii de prevenție și tratament personalizat în infarctul miocardic acut.

Bibliografie selectivă

1. Byrne RA, Rosello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44, 3720–3826..
2. Marzlin N, Hays AG, Peters M, Kaminski A, Roemer S, O'Leary P, Kroboth S, Harland DR, Khandheria BK, Tajik AJ, Jain R. Myocardial Work in Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023 Feb;16(2):e014419..

3. Coisne A, Fourdinier V, Lemesle G, et al. Clinical significance of myocardial work parameters after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Open*. 2022;2(3):oeac037..
4. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64..
5. Meimoun P, Abdani S, Stracchi V, et al. Usefulness of noninvasive myocardial work to predict left ventricular recovery and acute complications after acute anterior myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1251-1259..
6. Vanhaverbeke M, Veltman D, Pattyn N, De Crem N, Gillijns H, Cornelissen V, Janssens S, Sinnaeve P, C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up, *Clinical Cardiology*. 2018; 41: 1201-1206.
7. Mares, R.G., G. Marinkovic, O.S. Cotoi, and A. Schiopu. "Innate Immune Mechanisms in Myocardial Infarction – An Update." *Revista Română de Medicină de Laborator* 26, no. 1 (2018): 9–20..
8. Zimmer, A., A. Bagchi, K. Vanayak, A. Bello-Klein, and P. Singal. "Innate Immune Response in the Pathogenesis of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction." *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 316 (2019): H435–H445..
9. Martin, G., J. Sutton, and N. Sharpe. "Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction." *Circulation* 101 (2000): 2981–2988.
10. Meimoun, P.; Abdani, S.; Stracchi, V.; Elmkies, F.; Boulanger, J.; Botoro, T.; Zemir, H.; Clerc, J. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020, 33, 1180–1190. [CrossRef] [PubMed].
11. Lustosa, R.P.; van der Bijl, P.; El Mahdiui, M.; Montero-Cabezas, J.M.; Kostyukevich, M.V.; Marsan, N.A.; Bax, J.J.; Delgado, V. Noninvasive Myocardial Work Indices 3 Months after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Prevalence and Characteristics of Patients with Postinfarction Cardiac Remodeling. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020, 33, 1172–1179. [CrossRef] [PubMed].
12. Orn S, Mahenke C, Ueland T, Damas J, Mollens T, Edvarsen T, Aukrust P, Diskstein K. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction and left-ventricular

remodelling following acute myocardial infarction. *European Heart Journal* (2009) 30, 1180-1186.

13. Khullar, N., A.J. Buckley, C. O'Connor, I. Alsamawal, A. Catriona, C. Ciara, A. Samer, and T. Kiernan. "Peak Troponin T in STEMI: A Predictor of All-Cause Mortality and Left Ventricular Function." *Open Heart* 9 (2022): e001863..

14. McLeod, P., S. Coffey, K. Sneddon, M. Williams, A. Kerr, and J. Pemberton. "Clinically Acquired High Sensitivity Cardiac Troponin T Is a Poor Predictor of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction after ST Elevation Myocardial Infarction: A National Cohort Study–ANZACS-QI 65." *Heart, Lung and Circulation* (2022): 1513–1523..

15. Simóteo, A.T., L.M. Branco, A. Galrinho, P. Rio, A.L. Papoila, M. Alves, R.C. Ferreira. "Global Left Ventricular Myocardial Work Index and Medium-Term Adverse Cardiovascular Events after ST-Elevation Myocardial Infarction." *International Journal of Cardiology* 399 (March 15, 2024): 131781..

16. Troncoso, A. F., Ortiz-Quintero, J., Garrido-Moreno, V., Sanhueza-Olivares, F., Guerrero-Moncayo, A., Chiong, M., Castro, P. F., García, L., Gabrielli, L., Corbalán, R., Garrido-Olivares, L., & Lavandero, S. (2021). VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1867(9), 166170..

17. M.R. Mashru, V.K. Shah, S.L. Soneji, Y.S. Loya, J.B. Vasvani, S. Payannavar, A. Walvalkar, S.S. Mithbawkar, R. Mokal, K. Kudalkar, A. Abraham, P.K. Thakur, K.K. Shalia, Soluble levels of cell adhesion molecules (CAMs) in coronary artery disease, *Indian Heart J.* 62 (2010) 57–63..

18. 142. N.T. Mulvihill, J. Foley, R. Murphy, P. Crean, M. Walsh, Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 (2000) 1210–1216..

19. Pickett JR, Wu Y, Zacchi LF, Ta HT. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. *Cardiovasc Res.* 2023;119(13):2278–2293..

20. Nagao K, Ono K, Iwanaga Y, Tamaki Y, Kojima Y, Horie T, Nishi H, Kinoshita M, Kuwabara Y, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Neural cell adhesion molecule is a cardioprotective factor up-regulated by metabolic stress. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 Jun;48(6):1157-68..

21. Yu P, Zhao J, Jiang H, Liu M, Yang X, Zhang B, Yu Y, Zhang L, Tong R, Liu G, Chen R, Zou Y, Ge J. Neural cell adhesion molecule-1 may be a new biomarker of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018 Apr 15;257:238-242..
22. Hao P, Liu Y, Guo H, Zhang Z, Chen Q, Hao G, Zhang C, Zhang Y. Prolylcarboxypeptidase Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Stabilizing Mitophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Oct 22;8:584933..
23. Adams GN, Stavrou EX, Fang C, Merkulova A, Alaiti MA, Nakajima K, Morooka T, Merkulov S, Larusch GA, Simon DI, Jain MK, Schmaier AH. Prolylcarboxypeptidase promotes angiogenesis and vascular repair. *Blood.* 2013 Aug 22;122(8):1522-31..
24. Domingues A, Fantin A. Neuropilin 1 Regulation of Vascular Permeability Signaling. *Biomolecules.* 2021 Apr 29;11(5):666..
25. Wang Y, Cao Y, Yamada S, Thirunavukkarasu M, Nin V, Joshi M, Rishi MT, Bhattacharya S, Camacho-Pereira J, Sharma AK, Shameer K, Kocher JP, Sanchez JA, Wang E, Hoepfner LH, Dutta SK, Leof EB, Shah V, Claffey KP, Chini EN, Simons M, Terzic A, Maulik N, Mukhopadhyay D. Cardiomyopathy and Worsened Ischemic Heart Failure in SM22- α Cre-Mediated Neuropilin-1 Null Mice: Dysregulation of PGC1 α and Mitochondrial Homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jun;35(6):1401-12..
26. Zhu K, Wang Y, Shu P, Zhou Q, Zhu J, Zhou W, Du C, Xu C, Liu X, Tang L. Increased serum levels of fetuin B in patients with coronary artery disease. *Endocrine.* 2017 Oct;58(1):97-105..
27. S.H. Jung, K.J. Won, K.P. Lee, H.J. Kim, E.H. Seo, H.M. Lee, E. S. Park, S.H. Lee, B. Kim, The serum protein fetuin-B is involved in the development of acute myocardial infarction. *Clin. Sci.* 129 (1), 27–38 (2015)..
28. Salmi M, Jalkanen S. VAP-1: an adhesin and an enzyme. *Trends Immunol.* 2001 Apr;22(4):211-6..
29. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T, Nakamura Y, Kuroda N, Miyazaki A, Komuro I. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J.* 2009 Sep;73(9):1669-73..
30. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):173-9..

31. Lou B, Luo Y, Zhang H, Wu H, Jiang GT, Liu H, Kan K, Hao X, Sun L, Yuan Z, She J. Association between Cystatin C and Cardiac Function in Acute Myocardial Infarction Patients: A Real-World Analysis. *Dis Markers*. 2022 Apr 23;2022:7267937.