

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

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand COSMINA ELENA JERCĂLĂU

2025

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

Noi factori predictivi la pacienții cu
Infarct miocardic acut

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand COSMINA ELENA JERCĂLĂU

2025

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	1
PARTEA I : STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
CAPITOLUL 1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT- GENERALITĂȚI.....	5
1.1 Definiție, terminologie, clasificare	5
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Scorurile actuale de stratificare la pacienții cu infarct miocardic acut	7
1.4 De ce este necesară o stratificare a riscului la pacienții cu sindrom coronarian acut?	8
CAPITOLUL 2 - INFLAMAȚIA SI STRESUL OXIDATIV ÎN SINDROMUL CORONARIAN ACUT	10
2.1 Rolul hematiilor în cadrul SCA.....	11
2.2 Rolul monocitelor în cadrul SCA	14
2.3 Rolul neutrofilelor în cadrul SCA	17
CAPITOLUL 3 - CORELAȚIA RDW, MCV, PDW, MPV ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ	23
3.1 RDW, MCV ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ	23
3.2 PDW, MPV ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ	24
PARTEA A II-A: PARTEA SPECIALĂ.....	25
CAPITOLUL 4 - IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	26
CAPITOLUL 5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	28
CAPITOLUL 6. STUDIUL 1 - MRR, NRR, LRR-MARKERI PREDICTIVI LA PACIENȚII CU NSTEMI.....	32
6.1. Ipoteza de lucru	32
6.2 Materiale și metode	32
6.3 Rezultate statistice.....	33
6.3. 1 Raportul NRR și valoarea sa predictivă la pacienții cu NSTEMI	34
6.3.2 Raportul LRR și valoarea sa predictivă la pacienții cu NSTEMI	42
6. 3.3 Raportul MRR și valoarea sa predictivă la pacienții cu NSTEMI	47
6.4 Discuții	54
6.5. Concluzii	58
CAPITOLUL 7. STUDIUL 2 - MRR, NRR, LRR-MARKERI PREDICTIVI LA PACIENȚII CU STEMI.....	60
7.1. Ipoteza de lucru.....	60
7.2 Materiale și metode	60

7.3 Rezultate	60
7.3.1 Relația MRR-parametri biologici, clinici la pacienții cu STEMI	62
7.3.2 Relația NRR-parametri biologici, clinici la pacienții cu STEMI	65
7.3.3 Relația LRR-parametri biologici, clinici la pacienții cu STEMI	69
7.4 Discuții	84
7.5 Concluzii	88
<i>CAPITOLUL 8. STUDIUL 3 - MCV, RDW, MPV, PDW- markeri predictivi la pacienții cu NSTEMI</i>	89
8.1. Ipoteza de lucru	89
8.2 Materiale și metode	90
8.3 Rezultate statistice	90
8.3.1 Corelația dintre RDW, MCV, PDW, MPV și parametri biologici	91
<u>8.3.2 Corelația dintre markerii investigați și funcția renală</u>	<u>93</u>
8.3.3. Corelația dintre markerii investigați și NT pro-BNP	94
8.3.4 Corelația dintre markerii investigați și amploarea injuriei miocardice	95
8.3.5 Corelația dintre MCV, RDW, MPV, PDW și clasa Killip III-IV	95
8.3.6 Corelația dintre MCV, RDW, MPV, PDW și recomandarea de revascularizare chirurgicală la pacienții cu NSTEMI.	103
8.3.7 Corelația dintre MCV, RDW, MPV, PDW și boala tricononariană	107
8.3.8 Corelația dintre MCV, RDW, MPV, PDW și mortalitatea la 30 de zile	111
8.3.9 Corelația dintre MCV, MPV, RDW, PDW și durata spitalizării	116
8.3.10 Corelația dintre MCV, RDW, MPV, PDW și mortalitatea în spital	117
8.3.11 Corelația dintre scorul GRACE și MCV, RDW, MPV și PDW	119
8.4 Discuții	120
8.5 Concluzii	123
<i>CAPITOLUL 9. CONCLUZII FINALE</i>	124
<i>CAPITOLUL 10. CONTRIBUȚII PERSONALE</i>	127
<i>BIBLIOGRAFIE</i>	131

REZUMAT

PARTEA GENERALĂ- STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Afecțiunile cardiovasculare reprezintă 1/3 din mortalitatea globală, iar Boala coronariană ischemică este responsabilă pentru 7.5 milioane de decese, de două ori mai mult decât rata deceselor cauzate de neoplasme. ^[1]

Rata ridicată de mortalitate este cauzată în principal de afecțiuni precum Sindrom coronarian acut (SCA) și moarte cardiacă subită, care provoacă aproximativ 1.8 milioane de decese pe an. Bolile cardiovasculare constituie 126.5 milioane de cazuri pe an, reprezentând aproximativ 44% din decesele cauzate de boli noncomunicabile (WHO, 2021). ^[2]

Strategia de stratificare a riscului la acești pacienți este crucială.

Majoritatea scorurilor de stratificare pentru pacienții cu SCA au fost dezvoltate într 2009-2017. Fără îndoială că aceste scoruri au ajutat la managementul pacienților cu SCA într-un mod cât mai eficient și benefic.

Cu toate acestea, fără a încerca o secundă de a le depriva de rolul lor major, aceste scoruri includ markeri care nu sunt disponibili în primele minute de la prezentare, nu implică diferențierea masculin/feminin și nu iau în calcul procesul inflamator.

Astfel, aceste scoruri au fost dezvoltate pe un model statistic tradițional, excluzând etapa inflamatorie, esențială din punct de vedere al evoluției și managementului pacientului cu SCA. ^[3] Recent, scorul GRACE 3.0 a fost actualizat pentru a reduce diferențele legate de sex. Cu toate acestea, a fost special conceput pentru pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), excluzând pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI). ^[4]

Crearea unui scor actualizat ar putea oferi o nouă bază pentru îmbunătățirea rezultatelor. În ciuda faptului că managementul pacientului cu SCA a evoluat semnificativ în ultimii zece ani, această afecțiune este clasificată printre bolile cu prognostic rezervat, deoarece există o serie de complicații care pot apărea în mod imprevizibil și orice efort de a prezice aceste complicații este benefic.

Studiile recente au arătat că există o legătură între prognosticul pacienților cu SCA și intensitatea procesului inflamator. ^[5-7] În plus, există o mulțime de informații din literatura de

specialitate care indică faptul că anizocitoza din sindromul coronarian acut (exprimată prin RDW), hematiile mari (exprimate prin valoare ridicată a MCV-ului), trombocitele mari (exprimate prin MPV) și variabilitatea din punct de vedere al dimensiunii trombocitelor (exprimată prin PDW) sunt toate asociate cu prognosticul acestor pacienți. [8–10]

Noi markeri predictivi pot fi găsiți la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) prin studierea relației dintre amploarea procesului inflamator și prognosticul acestora. Date recente demonstrează rolul predictiv al diferitelor rapoarte hematologice – inclusiv NLR (neutrofile/limfocite), PLR (trombocite/limfocite), MLR (monocite/limfocite) și LMR (limfocite/monocite) – la pacienții care au suferit un infarct miocardic acut. Cu toate acestea, încă nu există informații în domeniul cardiologiei cu privire la modul în care interacțiunea eritrocite-limfocite/monocite/neutrofile funcționează și dacă acestea pot influența prognosticul pacienților. Așadar, reiese o întrebare aparent simplă, dar complexă prin prisma fenomenelor fiziopatologice ce stau la baza răspunsului la această întrebare: *există o interacțiune între eritrocite și celelalte celule în timpul sindromului coronarian acut ? mai mult, poate aceasta legătură influența prognosticul pacientului cu SCA?*

În aceste condiții, prin studiul actual mi-am propus să analizez o serie de rapoarte hematologice (MRR-monocite/eritrocite, LRR-limfocite/eritrocite, NRR-neutrofile/eritrocite), respectiv parametri hematologici (MCV, RDW, MPV, PDW) corelați cu prognosticul pacienților cu SCA.

Identificarea unor parametri simpli și rapid de obținut, încă din primele minute de la sosirea în camera de gardă a unui pacient ar putea constitui un punct forte pentru trasarea prognosticului acestor pacienți, impunând o strategie terapeutică personalizată care ar putea preveni o evoluție grevată de complicații.

Dacă în sfera cardiologiei, această întrebare nu a fost cercetată până în prezent, în oncologie s-a demonstrat că rapoarte precum MRR (monocite/eritrocite), LRR (limfocite/eritrocite), NRR (neutrofile/eritrocite) sunt corelate cu prognosticul pacientelor cu cancer de sân.^[13] Astfel, în literatura medicală actuală, singurul studiu în care acestea sunt citate este cel din oncologie. În ceea ce privesc ceilalți parametri hematologici-MCV, RDW, MPV, PDW, există studii care au corelat valoarea acestora cu prognosticul pacienților cu SCA.

Aceste corelații își găsesc explicațiile în fiziopatologia sindromului coronarian acut:

1. Studiul efectuat în 2018 de către WU și colaboratorii săi a demonstrat o asociere relevantă statistic între valoarea MCV și rata de mortalitate la pacienții cu BCI.^[8]
2. Studiul efectuat în 2023 de către Ying Sun et al. a demonstrat ca valoarea RDW poate prezice fenomenul de no-reflow la pacienții cu STEMI.^[9]
3. Cercetarea realizată în anul 2022 de către Toshiaki et al a evidențiat cum valoarea RDW, respectiv valoarea MPV prezic complicațiile cardiovasculare și rata de deces la pacienții cu STEMI. ^[8-10]

Studiile mai sus menționate subliniază rolul predictiv al acestor markeri la pacienții cu SCA. Cu toate acestea, nu există un singur studiu care să cuprindă toți acești parametri și să încerce să demonstreze dacă acești parametri ar putea înlocui scorurile clasice de stratificare la pacientul cu infarct miocardic acut.

De ce este necesară o stratificare a riscului la pacienții cu SCA?

În anul 2023 Societatea Europeană de Cardiologie a publicat noul ghid de SCA, updatând capitolele preexistente cu noi informații precum timing-ul managementului invaziv în NSTEMI, strategia de pretratament, strategiile pentru Boala coronariană ischemică multivasculară, dar și necesitatea imagisticii în management (Angio-CT coronarian, MRI) și al investigațiilor imagistice intracoronariene-optimal coherence tomography (OCT) și intravascular ultrasound (IVUS).

Conform noului ghid, la pacienții cu NSTEMI, este preferată strategia invazivă imediată (<2 ore) la cei cu risc foarte înalt (durere toracică recurentă- refractară, instabilitate hemodinamică, șoc cardiogen, complicații mecanice, aritmii amenințătoare de viață, modificări ECG în dinamică).

O strategie precoce (în primele 24 de ore) este recomandată dacă pacientul are cel puțin unul din criteriile pentru NSTEMI high-risk (diagnostic NSTEMI confirmat conform algoritmului actual, score Grace >140 puncte, modificări în dinamica ale segmentului ST/unde T, supradenivelare tranzitorie a segmentului ST).^[11] Există studii care au comparat strategia invazivă imediată versus coronarografia realizată dincolo de cele 24 de ore.

Trialul RIDDLE NSTEMI (Randomized Study of Immediate vs. Delayed Invasive Intervention in Patients with NSTEMI) a demonstrat că pacienții care au beneficiat de revascularizare precoce(<2 ore) au avut o rată a mortalității și a reinfarctizării mai redusă la 30 de zile comparativ cu cei care au fost supuși revascularizării mai târziu (2-72 de ore).^[12]

Trialul EARLY (Early or Delayed Revascularization for Intermediate and High-Risk Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome) a comparat strategia invazivă imediată(<2 ore) cu cea tardivă (12-72 ore) și a demonstrat rezultate mai bune în ceea ce privesc evenimentele ischemice recurente la pacienții din prima categorie. ^[13]

Mai departe, trialul VERDICT (Very Early Versus Deffered Invasive Evaluation Using Computerized Tomography) a demonstrat că, excepând pacienții high-risk (Score GRACE >140), strategia invazivă imediată nu a îmbunătățit rezultatele finale comparativ cu strategia tardivă. ^[13]

În stratificarea riscului la acești pacienți, scorurile GRACE și TIMI constituie un pilon important, dar crearea unui scor updatat ar putea constitui o noua temelie pentru îmbunătățirea rezultatelor la acești pacienți.

PARTEA SPECIALĂ

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Având în vedere informațiile prezentate mai sus, am stabilit următoarele ipoteze de lucru:

1. Rapoartele MRR (monocite/eritrocite), NRR (neutrofile/eritrocite) și LRR (limfocite/eritrocite) se corelează cu prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut ?

2. Parametrii hematologici MCV, RDW, MPV și PDW se corelează cu prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut și pot suplini scorul GRACE la pacienții NSTEMI, influențând astfel timing-ul intervenției invazive ?

Obiectivul principal al studiului este reprezentat de testarea ipotezei de lucru conform căreia rapoartele MRR, NRR, LRR pot constitui noi factori predictivi la pacienții cu infarct miocardic acut.

Obiectivul secundar este reprezentat de demonstrarea corelației dintre parametrii hematologici (MCV, RDW, MPV, PDW) și prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut, respectiv demonstrarea unei posibile corelații între acești parametri și scorul GRACE.

Metodologia generală a cercetării

În vederea testării acestor ipoteze, am efectuat un studiu observațional prospectiv, desfășurat în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni. Datele au fost colectate între ianuarie 2022-aprilie 2023.

Diagnosticul de STEMI, respectiv NSTEMI au respectat indicațiile din ultimul ghid ESC de Sindrom coronarian acut.

Au fost excluși pacienții cu o patologie care ar fi putut interfera cu numărul neutrofilelor, limfocitelor, monocitelor, eritrocitelor (afecțiuni inflamatorii, colagenoze, afecțiuni vasculare, boli autoimune, boli neoplazice, boli infecțioase acute sau cronice, boli hepatice și/sau renale severe, tulburări hematologice, anemie moderat-severă, trombocitopenie moderat-severă, hemoragie recentă, radioterapie/chimioterapie în ultimele 30 de zile, AVC acut, TEP sau TVP). Din cei 316 de pacienți internați cu diagnosticul de infarct miocardic acut, în urma aplicării criteriilor de

excludere, au rămas eligibili 261 (163 pacienți internați cu diagnosticul de STEMI și 98 cu diagnosticul de NSTEMI).

Au fost colectate date demografice (vârstă, etnie, sex), măsurători antropometrice (IMC- indicele de masă corporală), istoric medical (infarct miocardic vechi sau altă boală care ar putea interfera cu rezultatele noastre – vezi criteriile de excludere de mai sus), comorbidități cardiovasculare suplimentare (hipertensiune arterială , diabet zaharat, dislipidemie, fumat, obezitate).

Au fost analizate date de laborator (hemoleucograma completă, MCV, RDW, MPV, PDW, NT-proBNP, troponina high-sensitive la internare și valoarea peak a acesteia, enzime de citonecroza miocardică la internare și valoarea peak a acestora, creatinina, AST, ALT, LDH). Raportul NRR a fost definit prin numărul absolut de neutrofile împărțit la numărul absolut de globule roșii, MRR a fost calculat prin împărțirea numărului absolut de monocite la numărul absolut de globule roșii și LRR a fost obținut prin împărțirea numărului absolut de limfocite la numărul absolut de globule roșii.

Valorile FEVS (Frația de ejeție a ventriculului stâng) au fost obținute prin ecocardiografia transtoracică efectuată în timpul spitalizării. Metoda biplan Simpson modificată a fost utilizată pentru a calcula volumele diastolice ale ventriculului stâng (LVEDVs) și volumele end-sistolice (LVESVs) din 4 respectiv 2 camere.

Decizia de revascularizare chirurgicală s-a bazat preponderent pe caracteristicile leziunii angiografice. Factori precum localizarea, dimensiunea și complexitatea leziunii au avut un impact critic asupra stabilirii necesității intervenției chirurgicale. Este de remarcat faptul că această decizie a fost individualizată și a implicat contribuția unei echipe multidisciplinare de profesioniști din domeniul sănătății, inclusiv cardiologi și chirurghi cardiaci.

Rezultatele statistice au fost obținute prin utilizarea modelelor de regresie logistică și liniară. S-au folosit diagrame cu casete, histograme, reprezentări de distribuție și curbe ROC. Modelarea datelor a fost realizată folosind limbajul de programare python, împreună cu pachetele clasice de modelare precum panda, numpy, statmodels.

În ceea ce privește semnificația statistică a modelului de regresie, a fost utilizat un prag de valoare p de 0,05 pentru a determina dacă modelul a fost semnificativ statistic. Pe baza analizei modelului de regresie, am obținut o formulă matematică reprezentată de următorul model: Scor pentru evenimentul Y = $\beta_0 + \beta_1 X$.

Unde X este predictorul potențial utilizat pentru a verifica dacă este probabil să fie un predictor real. Având beta 0 și beta 1 estimate, am putut calcula scorul. Pentru a obține mai multă interpretabilitate din acest model și scorul obținut am convertit scorul în probabilitate. Pentru aceasta, am folosit următoarea relație clasică dintre scor și probabilitate din teoria regresiei logistice: $\text{Probabilitate} = 1/(1+e^{(-\text{scor})})$.

Pentru a analiza valoarea limită a MCV, RDW, MPV și PDW în estimarea clasei Killip III-IV, am folosit curba ROC.

Cercetarea a cuprins 3 studii, primul incluzând 98 de pacienți cu NSTEMI, în care a fost analizat rolul predictiv al rapoartelor NRR, MRR, LRR. Cel de al doilea studiu a cuprins 163 de pacienți diagnosticați cu STEMI și a urmărit același obiectiv-demonstrarea rolului prognostic al rapoartelor NRR, MRR, LRR la acești pacienți.

Cel de al treilea studiu a urmărit corelațiile dintre MCV, RDW, MPV, PDW și prognosticul pacienților cu NSTEMI (pacienții incluși în primul studiu).

Studiul 1- Rolul predictiv al rapoartelor NRR, MRR, LRR la pacienții cu NSTEMI (Capitolul 6)

Studiul 1 a inclus un lot de 98 de pacienți diagnosticați cu NSTEMI, care au fost evaluați din punct de vedere al rapoartelor NRR, MRR, LRR.

Obiectivele studiului nostru au fost următoarele: prezența clasei Killip III/IV, funcția sistolică a VS, recomandarea de revascularizare chirurgicală, mortalitatea în spital, mortalitate la 30 de zile, readmisia la 30 de zile, injuria renală acută.

Rezultatele statistice ale primului studiu au decelat următoarele constatări:

- Raportul NRR este corelat statistic cu amploarea injuriei miocardice, cu disfuncția sistolică a ventriculului stâng, insuficiența cardiacă forma severă post IMA (clasa Killip III-IV-valoare cut off =0.00436). În plus, valoarea NRR este direct proporțională cu prezența leziunilor coronariene severe care necesită revascularizare chirurgicală, având o valoare cut off de 0.00363. Nu au existat asocieri relevante statistic între NRR și mortalitatea în spital sau mortalitatea la 30 de zile.

- În ceea ce privește raportul LRR, valoarea crescută a acestuia prezice clasa Killip III/IV (cut off de 0.00203), mortalitatea intraspitalicească (cut off de 0.00477), dar nu prezice mortalitatea la 30 de zile, valoarea FEVS, NT proBNP-ului, sau prezența disfuncției renale.
- Referitor la raportul MRR, acesta are o valoare direct proporțională cu cea a NT-proBNP-ului, prezice insuficiență cardiacă severă post IMA (clasa Killip III/IV), disfuncția renală și este asociat cu necesitatea de chirurgie cardiacă (cut off de 0,000329).

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Healthcare.^[14]

Studiul 2- Rolul predictiv al rapoartelor NRR, MRR, LRR la pacienții cu STEMI (Capitolul 7)

Raportul LRR s-a dovedit a fi un marker predictiv independent pentru utilizarea suportului inotrop și vasopresor (valoare cut off = 0.0031), clasa Killip III-IV (valoare cut off = 0.0051), mortalitatea intraspitalicească (valoare cut off = 0.0047), injuria renală din cadrul infarctului miocardic acut, dar nu a fost asociat cu stresul parietal miocardic. În plus, acest raport a fost corelat direct proporțional cu scorul TIMI, dar nu cu scorurile HEART sau GRACE.

Markerul nostru predictiv sugerat arată corelații cu insuficiența cardiacă post- infarct miocardic acut și injuria renală, rezultate care fac parte din scorul GRACE. Raportul LRR nu numai că prezice mortalitatea în spital, dar prezice și probabilitatea de a necesita suport inotrop și vasopresor, amploarea injuriei miocardice - toate acestea nefiind acoperite de scorul GRACE sau HEART. Astfel, acest marker predictiv pe care îl propunem evidențiază procesele fiziopatologice subiacente din timpul SCA, depășind ceea ce scorul GRACE și HEART implică (tabloul clinic și biologic). Acest lucru ar putea explica lipsa corelației dintre LRR și scorul GRACE și HEART. Sunt necesare studii mai mari cu cohorte de pacienți multicentrice pentru a confirma sau infirma această lipsă de corelație, având în vedere dimensiunea relativ mică a eșantionului din studiul nostru.

Descoperirile noastre subliniază potențialul imens al acestui algoritm simplu de a oferi o evaluare crucială a riscului pe termen scurt pentru pacienții cu STEMI, chiar înainte de revascularizare.

LRR apare ca un biomarker inflamator rentabil, fiabil și ușor accesibil, cu implicații semnificative pentru stratificarea riscului la pacienții cu STEMI, oferind clinicienilor un

instrument neprețuit pentru a îmbunătăți predicțiile de rezultat și a atenua evenimentele adverse în cohortele cu risc ridicat.

Referitor la rapoartele NRR și MRR, acestea au fost corelate cu necesarul de suport inotrop și vasopresor pozitiv, respectiv amploarea injuriei miocardice (reprezentată de peakul hscTnI). În plus, MRR a fost direct proporțional corelat cu scorul TIMI.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Healthcare. ^[15]

Studiul 3- Rolul predictiv al MCV, RDW, MPV, PDW la pacienții cu NSTEMI (Capitolul 8)

În cadrul acestui studiu, am demonstrat o corelație pozitivă statistic între MCV și clasa Killip III-IV (valoare cut off =104 fl), respectiv mortalitatea intraspitalicească (valoare cut off =108 fl). Valoarea MPV a fost corelată cu clasa Killip II/IV și disfuncția renală.

În ceea ce privește gradul stresului parietal miocardic postinfarct miocardic acut, am evidențiat o relație liniară relevantă statistic între NT-proBNP și valoarea RDW, respectiv o tendință de creștere a NT-proBNP-ului pe măsură ce valoarea RDW crește.

În plus, RDW a fost asociat cu disfuncția renală, durata spitalizării, probabilitatea de recomandare de chirurgie cardiacă, respectiv diagnosticul de boala coronariană trivasculară.

Cel mai posibil mecanism fiziopatologic implicat în această relație este reprezentat de statusul pro-inflamator și stresul oxidativ ridicat din cadrul SCA, care duc la o eliberare de eritrocite imature, de dimensiuni mai mari, cu o durată de viață redusă, conducând la anizocitoză, de aici valori mai ridicate ale MCV-ului și RDW-ului la acești pacienți. Atunci când hematiile pătrund într-o zonă de ischemie și stres oxidativ înalt, o serie de modificări structurale survin la nivelul acestora (rearanjarea citoscheltului, pierderea asimetriei straturilor lipidice). Pe lângă modificările mecanice (pierderea deformabilității), apare acumularea intracelulară de produși oxidativi, cum ar fi produși de oxidare lipidică, 4-hidroxinonenal, care întrețin mai departe procesul inflamator. Totdată, aceste modificări structurale și mecanice ale eritrocitelor macrocitare, duc la reducerea capacității antioxidative ale sistemului eritrocitar ceea ce afectează transportul oxigenului la nivel miocardic.

Analizând datele colectate din cohorta noastră de pacienți, am ajuns la concluzia că valoarea limită pentru PDW pentru a prezice mortalitatea la 30 de zile a fost de 19%, în timp ce valoarea limită pentru MPV pentru a prezice clasa Killip III-IV la pacienții cu NSTEMI a fost de 11, 7 fl.

Explicațiile pentru care valorile ridicate ale MPV-ului și PDW-ului sunt asociate cu un prognostic defavorabil se regăsesc în procesele fiziopatologice din cadrul SCA. În timpul infarctului miocardic acut, din cauza stresului oxidativ crescut sunt eliberate în circulație trombocite mari, care sunt mult mai active metabolic, cu un material protrombotic mai mare și cu eliberare de citokine proinflamatorii.

Cu toate acestea, nu am putut arăta o corelație între scorul GRACE și MCV/MPV/PDW/RDW. Asta pentru că markerii predictivi pe care i-am propus servesc ca indicatori surogat ai proceselor fiziopatologice (incluzând stres oxidativ și status proinflamator crescut) care apar în timpul sindromului coronarian acut, trecând dincolo de aspectele clinice și biologice cuprinse de scorul GRACE. Aceste observații pot elucidă absența unei corelații între acești markeri și scorul menționat mai sus. În cele din urmă, este esențial ca studiile care implică cohorte mai mari, multicentrice de pacienți să fie efectuate fie pentru a confirma lipsa corelației, fie, dimpotrivă, pentru a stabili dacă cohorta relativ mică de pacienți din studiul nostru a influențat acest rezultat.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Applied Sciences. ^[16]

Limite studii

În cercetarea noastră, am întâlnit mai multe limitări. În primul rând, am evaluat rapoartele propuse ca markeri predictivi doar la internare, dar fără evaluări ulterioare al acestora pe durata internării. O strategie optimă ar presupune măsurarea acestor parametri în diferite etape și efectuarea de investigații comparative. În plus, acest studiu a fost limitat la un singur centru cu o cohortă relativ limitată de pacienți, subliniind necesitatea unor viitoare studii extinse. Mai mult, nu am reușit să urmărim prognosticul pe termen lung al acestor indivizi, care poate limita valoarea predictivă a acestor rapoarte pentru riscul pe termen lung.

Concluzii finale

Concluziile finale care reies din studiile mai sus prezentate evidențiază importanța prognostică a rapoartelor NRR, LRR, MRR, dar și a parametrilor hematologici (MCV, RDW, MPV, PDW) în populația pacienților cu NSTEMI și sunt prezentate punctual în continuare:

- NRR este corelat cu amploarea injuriei miocardice
- NRR este corelat cu insuficiență cardiacă forma severă postinfarct miocardic acut (clasa Killip III-IV), iar cu ajutorul curbei ROC am stabilit valoarea cut off de 0.00436, dincolo de care riscul de a fi în clasa Killip III-IV crește direct proporțional
- NRR este asociat cu leziuni coronariene severe care necesită revascularizare chirurgicală, iar prin curba ROC am stabilit o valoare prag dincolo de care probabilitatea de a avea nevoie de chirurgie cardiacă crește proporțional (0.00363)
- NRR este invers proporțional cu FEVS , astfel încât cu cât acest raport este mai crescut cu atât crește probabilitatea ca funcția sistolică a VS să fie mai sever afectată
- NRR nu a fost asociat statistic cu mortalitatea în spital sau mortalitatea la 30 de zile
- Referitor la raportul LRR, prin intermediul unui model liniar, am găsit o asociere statistică între acest raport și mortalitatea intraspitalicească, respectiv o tendință de creștere a riscului de deces al pacienților cu NSTEMI pe măsură ce valoarea LRR crește. Valoarea cut off pentru riscul de deces pe baza valorii LRR a fost 0.00477
- LRR este asociat cu un risc crescut de a dezvolta clasa Killip III/IV, având o valoare cut off de 0.00203
- LRR nu fost corelat cu mortalitatea la 30 de zile, FEVS, NT proBNP, disfuncția renală
- MRR corelat statistic cu valoarea NT-proBNP
- Referitor la recomandarea de chirurgie cardiacă, am constatat că pacienții cu un raport MRR mai mare (respectiv peste valoarea cut off de 0.000329) au o probabilitate mai mare de a primi această recomandare
- MRR prezice insuficiența cardiacă severă post IMA (clasa Killip III/IV), având o valoare cut off de 0.000402
- Studiul nostru a relevat că un raport MRR mai mare a fost asociat cu un risc mai mare de disfuncție renală

- În analiza de regresie logistică multivariată, a existat o corelație pozitivă statistic între **MCV** și clasa Killip III-IV, respectiv mortalitatea intraspitalicească
Folosind o valoare limită de > 104 fl pentru MCV, putem identifica pacienții cu NSTEMI care au un risc foarte mare de a dezvolta Killip clasa III-IV, în timp ce o valoare limită de 108 fl a fost sugestivă pentru mortalitatea intraspitalicească
- În ceea ce privește gradul stresului parietal miocardic postinfarct miocardic acut, am evidențiat o relație liniară relevantă statistic între NT-proBNP și valoarea RDW, respectiv o tendință de creștere a NT-proBNP-ului pe măsură ce valoarea RDW crește.
- În plus, folosind același model de regresie liniară, am descoperit o relație liniară între RDW și disfuncția renală, respectiv o relație direct proporțională
- Am demonstrat o legătură relevantă statistic între durata spitalizării și valoarea RDW
- Mai mult, o valoare a RDW-ului de peste 16% este corelată cu creșterea probabilității de recomandare de chirurgie cardiacă
- O valoare RDW peste 17% este asociată cu diagnosticul de boala coronariană trivasculară
- În analiza de regresie logistică multivariată, a existat o corelație pozitivă statistic între **PDW** și mortalitatea la 30 de zile, valoarea limită fiind 19%
- Folosind o valoare limită de 11.7 fl pentru MPV, putem identifica pacienții cu NSTEMI care au un risc foarte mare de a dezvolta Killip clasa III-IV

Referitor la lotul de pacienți cu STEMI, studiul nostru a conturat următoarele concluzii:

- 1) LRR s-a dovedit a fi un marker predictiv independent pentru utilizarea suportului inotrop și vasopresor (valoare cut off = 0,0031)
- 2) LRR prezice insuficiența cardiacă formă severă postinfarct miocardic acut (clasa Killip III-IV), iar cu ajutorul curbei ROC, am stabilit valoarea cut off de 0.0051, dincolo de care riscul de a fi în clasa Killip III-IV crește direct proporțional
- 3) Referitor la injuria renală, am găsit o asociere relevantă statistic între această variabilă și valoarea LRR, respectiv că există o tendință de creștere a disfuncției renale pe măsură ce valoarea LRR crește

- 4) LRR nu a fost asociat cu stresul parietal miocardic (nu s-a stabilit o legătură semnificativ statistică cu valoarea NTpro-BNP-ului)
- 5) Referitor la mortalitatea intraspitalicească, am demonstrat o asociere statistică între această variabilă și LRR, respectiv că există o tendință de creștere a riscului de deces intraspitalicesc al pacienților cu STEMI pe măsură ce valoarea LRR crește. Valoarea cut off pentru riscul de deces pe baza valorii LRR a fost 0.00477
- 6) LRR este corelat cu amploarea injuriei miocardice
- 7) LRR corelat direct proporțional cu scorul TIMI, dar nu cu scorurile HEART sau GRACE
- 8) Rapoartele NRR și MRR prezic necesarul de suport inotrop și vasopresor pozitiv, respectiv amploarea injuriei miocardice (reprezentată de peakul hscTnI), în plus, MRR fiind direct proporțional corelat cu scorul TIMI.

Contribuții personale

Cercetarea actuală reprezintă primul studiu care a încercat să demonstreze rolul predictiv al rapoartelor MRR (monocite/eritrocite), NRR (neutrofile/eritrocite) și LRR (limfocite/eritrocite) la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, respectiv la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST. Conform informațiilor anterior prezentate, aceste rapoarte au demonstrat o valoare predictivă importantă în ceea ce privesc complicațiile infarctului miocardic acut.

Obiectivul secundar al studiului a fost să demonstrăm ipoteza conform căreia parametrii hematologici precum MCV, RDW, MPV și PDW se corelează cu prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST și pot completa sau înlocui scorul GRACE la pacienții cu NSTEMI, influențând astfel momentul intervenției invazive.

După cum am menționat anterior există numeroase corelații semnificative statistic ale acestor rapoarte cu prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut. În plus, studiul nostru a stabilit prin intermediul curbelor ROC valori limită dincolo de care riscul complicației respective crește proporțional.

Cu toate acestea, nu am putut arăta o corelație între scorul GRACE și MCV/MPV/PDW/RDW. Asta pentru că markerii predictivi pe care i-am propus servesc ca indicatori surogat ai proceselor fiziopatologice (incluzând stres oxidativ și status proinflamator crescut) care apar în timpul

sindromului coronarian acut, trecând dincolo de aspectele clinice și biologice cuprinse de scorul GRACE. Aceste observații pot elucida absența unei corelații între acești markeri și scorul menționat mai sus.

În cele din urmă, este esențial ca studii care implică cohorte mai mari, multicentrice de pacienți să fie efectuate fie pentru a confirma lipsa corelației, fie, dimpotrivă, pentru a stabili dacă cohorta relativ mică de pacienți din studiul nostru a influențat acest rezultat.

BIBLIOGRAFIE

- (1) Townsend, N.; Wilson, L.; Bhatnagar, P.; Wickramasinghe, K.; Rayner, M.; Nichols, M. Cardiovascular Disease in Europe: Epidemiological Update 2016. *Eur Heart J* **2016**, *37* (42), 3232–3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.
- (2) *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128> (accessed 2024-05-25).
- (3) Haider, A.; Bengs, S.; Luu, J.; Osto, E.; Siller-Matula, J. M.; Muka, T.; Gebhard, C. Sex and Gender in Cardiovascular Medicine: Presentation and Outcomes of Acute Coronary Syndrome. *Eur Heart J* **2020**, *41* (13), 1328–1336. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz898>.
- (4) Wenzl, F. A.; Kraler, S.; Ambler, G.; Weston, C.; Herzog, S. A.; Räber, L.; Muller, O.; Camici, G. G.; Roffi, M.; Rickli, H.; Fox, K. A. A.; Belder, M. de; Radovanovic, D.; Deanfield, J.; Lüscher, T. F. Sex-Specific Evaluation and Redevelopment of the GRACE Score in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Populations from the UK and Switzerland: A Multinational Analysis with External Cohort Validation. *The Lancet* **2022**, *400* (10354), 744–756. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01483-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01483-0).
- (5) Maidana, D.; Arroyo-Álvarez, A.; Arenas-Loriente, A.; Barreres-Martín, G.; Muñoz-Alfonso, C.; Bompert Berroteran, D.; Esteve Claramunt, F.; Blanco del Burgo, R.; Cepas-Guillén, P.; Garcia-Blas, S.; Bonanad, C. Inflammation as a New Therapeutic Target among Older Patients with Ischemic Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine* **2024**, *13* (2), 363. <https://doi.org/10.3390/jcm13020363>.
- (6) Marchi, F.; Pylypiv, N.; Parlanti, A.; Storti, S.; Gaggini, M.; Paradossi, U.; Berti, S.; Vassalle, C. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index as Predictors of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine* **2024**, *13* (5), 1256. <https://doi.org/10.3390/jcm13051256>.
- (7) Żurawska-Płaksej, E.; Płaczkowska, S.; Pawlik-Sobecka, L.; Czaport-Irزابek, H.; Stachurska, A.; Mysiak, A.; Sebzda, T.; Gburek, J.; Piwowar, A. Parameters of Oxidative and Inflammatory Status in a Three-Month Observation of Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Coronary Angioplasty—A Preliminary Study. *Medicina* **2019**, *55* (9), 585. <https://doi.org/10.3390/medicina55090585>.

- (8) Wu, T.-H.; Fann, J. C.-Y.; Chen, S. L.-S.; Yen, A. M.-F.; Wen, C.-J.; Lu, Y.-R.; Chen, H.-H.; Chiu, S. Y.-H.; Liou, H.-H. Gradient Relationship between Increased Mean Corpuscular Volume and Mortality Associated with Cerebral Ischemic Stroke and Ischemic Heart Disease: A Longitudinal Study on 66,294 Taiwanese. *Sci Rep* **2018**, *8* (1), 16517. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34403-w>.
- (9) Sun, Y.; Ren, J.; Li, L.; Wang, C.; Yao, H. RDW as A Predictor for No-Reflow Phenomenon in DM Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med* **2023**, *12* (3), 807. <https://doi.org/10.3390/jcm12030807>.
- (10) Ebina, T.; Tochiwara, S.; Okazaki, M.; Koike, K.; Tsuto, Y.; Tayama, M.; Takanami, Y.; Hirose, H.; Horii, M.; Okada, K.; Matsuzawa, Y.; Maejima, N.; Iwahashi, N.; Hibi, K.; Kosuge, M.; Tamura, K.; Kimura, K. Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Heart Vessels* **2022**, *37* (3), 392–399. <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01936-6>.
- (11) Laribi, S.; Aouba, A.; Resche-Rigon, M.; Johansen, H.; Eb, M.; Peacock, F. W.; Masip, J.; Ezekowitz, J. A.; Cohen-Solal, A.; Jouglu, E.; Plaisance, P.; Mebazaa, A. Trends in Death Attributed to Myocardial Infarction, Heart Failure and Pulmonary Embolism in Europe and Canada over the Last Decade. *QJM: An International Journal of Medicine* **2014**, *107* (10), 813–820. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu083>.
- (12) Ong, S.-B.; Hernández-Reséndiz, S.; Crespo-Avilan, G. E.; Mukhametshina, R. T.; Kwek, X.-Y.; Cabrera-Fuentes, H. A.; Hausenloy, D. J. Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Multiple Players, Dynamic Roles, and Novel Therapeutic Opportunities. *Pharmacol Ther* **2018**, *186*, 73–87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>.
- (13) Tsutsui, H.; Kinugawa, S.; Matsushima, S. Oxidative Stress and Heart Failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2011**, *301* (6), H2181-2190. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2011>.
- (14) Jercălău CE, Andrei CL, Darabont RO, Guberna S, Staicu AM, Rusu CT, Ceban O, Sinescu CJ, Blood Cell Ratios Unveiled: Predictive Markers of Myocardial Infarction Prognosis. *Healthcare*. 2024;12(8):824. doi:10.3390/healthcare12080824, <https://www.mdpi.com/2750448>
- (15) Jercălău CE, Andrei CL, Brezeanu LN, Darabont RO, Guberna S, Catană A, Lungu MD, Ceban O, Sinescu CJ, Lymphocyte-to-Red Blood Cell Ratio—The Guide Star of Acute Coronary

Syndrome Prognosis. *Healthcare*. 2024;12(12):1205. doi:10.3390/healthcare12121205, <https://www.mdpi.com/2831974>

(16) **Jercălău CE**, Andrei CL, Brezeanu LN, Darabont RO, Guberna S, Postolea G, Ceban O, **Sinescu CJ**, Unveiling the Hidden Potential of Simple but Promising Blood Cell Parameters on Acute Myocardial Infarction Prognostication. *Applied Sciences*. 2024;14(6):2545. doi:10.3390/app14062545, <https://www.mdpi.com/2718022>

LISTA CU LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Jercălău CE**, Andrei CL, Brezeanu LN, Darabont RO, Guberna S, Postolea G, Ceban O, **Sinescu CJ**, Unveiling the Hidden Potential of Simple but Promising Blood Cell Parameters on Acute Myocardial Infarction Prognostication. *Applied Sciences*. 2024;14(6):2545. doi:10.3390/app14062545, FI 2.5/2024, <https://www.mdpi.com/2718022>
(CAPITOLUL 8, paginile 89-123)
2. **Jercălău CE**, Andrei CL, Brezeanu LN, Darabont RO , Guberna S, Catană A, Lungu MD, Ceban O, **Sinescu CJ**, Lymphocyte-to-Red Blood Cell Ratio-The Guide Star of Acute Coronary Syndrome Prognosis, *Healthcare*.2024;12(12):1205.doi:10.3390/healthcare 121121205, FI 2.4/2024, <https://www.mdpi.com/2831974>,
(CAPITOLUL 7, paginile 60-88)
- 3.**Jercălău CE**, Andrei CL, Darabont RO, Guberna S, Staicu AM, Rusu CT, Ceban O, **Sinescu CJ**, Blood Cell Ratios Unveiled:Predictive Markers of Myocardial Infarction Prognosis. *Healthcare*. 2024;12(8):824. doi:10.3390/healthcare12080824, FI 2.4/2024, <https://www.mdpi.com/2750448>
(CAPITOLUL 6, paginile 32-59)