
TEZĂ DE DOCTORAT

**ANALIZA RĂSPUNSULUI INFLAMATOR ÎN
DEZVOLTAREA ȘI EXTENSIA ȚESUTULUI
CICATRICAL MIOCARDIC DETERMINAT
PRIN RMN CARDIAC ÎN PERIOADA POST-
INFARCT MIOCARDIC**

Doctorand **Dr. Mester András**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Benedek Imre**

REZUMAT

TÎRGU MUREȘ 2022



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

INTRODUCERE

Infarctul miocardic acut (IMA) este cea mai importantă manifestare a bolilor cardiovasculare, având un impact substanțial asupra mortalității pe termen scurt sau lung cât, asupra calității vieții și a statusului psihosocial al pacienților.

Rezultatele cercetărilor curente au demonstrat rolul important al inflamației atât în dezvoltarea, vulnerabilizarea plăcilor aterosclerotice, cât și în declanșarea sindroamelor coronariene acute. De asemenea inflamația sistemică și locală mediază vindecarea zonei de injurie miocardică post-infarct ce cuprinde remodelarea ventriculară.

Numeroși biomarkeri serici sunt cercetați pentru o evaluare eficientă a statusului inflamator la pacienții cu boli cardiovasculare, respectiv pentru determinarea riscului rezidual după un eveniment cardiovascular acut și prevenția apariției unor evenimente adverse majore.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă reprezintă standardul de aur în evaluarea dimensiunii, volumelor, maselor și funcției cardiace segmentare sau globale. În plus această metodă permite caracterizarea tisulară a miocardului prin determinarea zonelor edemate sau necrozate după injurie miocardică

Scopul acestei cercetări doctorale a fost evaluarea răspunsului inflamator, bazat pe biomarkeri serici (hs-CRP, IL-6, selectine, molecule de adeziune, matrix metaloproteinaze) în perioada acută după un infarct miocardic acut revascularizat prin angioplastie coronariană percutanată și asocierea acestora cu extensia țesutului cicatricial determinat prin RMN cardiac.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea actuală este unul de tip prospectiv, observațional care a inclus un număr total de **202 de pacienți** cu diagnosticul de STEMI care au fost supuși revascularizării miocardice prin pPCI în primele 12 ore de la debutul simptomelor, cu o perioadă de urmărire de 2 ani. Subiecții au fost incluși în 2 substudii.

Substudiul 1: a inclus 202 pacienți cu STEMI revascularizați prin pPCI în primele 12 ore la de debutul simptomatologiei. **Scopul** acestui studiu a fost a fost evaluarea impactului răspunsului inflamator din faza acută a unui IMA asupra extensiei cicatricii miocardice determinată prin RMN cardiac, respectiv determinarea capacității predictive a biomarkerilor inflamatori serici și markerii imagisticii asupra mortalității la 2 ani la pacienții cu STEMI revascularizate prin pPCI. S-au înregistrat datele demografice, caracteristice clinice și angiografice ale pacienților. Tuturor pacienților s-a efectuat recoltarea probelor serice în ziua 1 și ziua a 5-a post-infarct pentru determinarea biomarkerilor inflamatori. Toți pacienții au efectuat RMN cardiac (1.5 Tesla) cu administrare de gadoliniu la urmărirea de o lună, cu postprocesarea imaginilor cu ajutorul unui software dedicat, cu determinarea volumelor și maselor miocardice, funcția cardiacă globală și cuantificarea zonelor de cicatrice miocardică.

Substudiul 2: a inclus 130 pacienți cu STEMI revascularizați prin pPCI în primele 12 ore la de debutul simptomatologiei. **Scopul** substudiului a fost evaluarea relațiilor dintre scorul integrat al supradenivelării segmentului ST (ISSTE) - determinat înaintea procedurii de revascularizare respectiv la 2 ore după pPCI – biomarkerii serici inflamatori din perioada acută a IM și extensia cicatricii miocardice determinată la RMN cardiac.

Toate procedurile din substudii sunt conforme cu Ghidurile de bune practici clinice și respectă Declarația de la Helsinki. De asemenea cercetarea a primit aprobarea Comisiei de Etică a instituției în care s-a desfășurat studiul, iar toți pacienții au semnat consimțământul informat înainte de efectuarea procedurilor.

REZULTATE

Substudiul 1 – Analiza răspunsului inflamator acut în predicția cicatricii miocardice determinate prin RMN și a mortalității la 2 ani la pacienții cu STEMI revascularizați prin PCI primar

Au fost incluși 202 de pacienți cu STEMI tratați cu PCI primar. Pe baza valorilor medii ale masei IS determinate la o lună de urmărire prin RMN cardiac, pacienții au fost împărțiți în trei grupe: tertila I. cu IS <14.79 g (n=50), tertila II. cu IS 14.79-38.89 g (n=102) și tertila III. cu IS >38.89 g (n=50). Nivele serice de hs-CRP determinate în ziua 1 și ziua a 5-a post infarct s-a evidențiat o tendință de creștere, fără diferențe semnificative. Valorile serice IL-6 determinate în ziua 1 au fost semnificative crescute în tertila II. III. vs. tertila I (p=0.002). Extensia țesutului cicatricial miocardic exprimată prin dimensiunea infarctului (masă și volum) a fost semnificativ mai mare în tertila II. și III (10.37±2.90 vs. 25.50±6.54 vs. 54.65±18.01, p<0.0001). Extensia țesutului cicatricial cu transmuralitate crescută a prezentat valori semnificativ crescute în tertila II. și III (p<0.0001). FEVS a avut tendință de scădere între tertile (62.44±9.59 vs. 53.17±10.90 vs. 43.79±10.22, p<0.0001). S-au identificat corelații semnificative între nivelele serice de IL-6 și extensia infarctului (r=0.324, p=0.011), masa cicatricei miocardice cu transmuralitate crescută (r=0.300, p=0.019) și cu procentul de miocard infarctizat (r=0.303, p=0.018). Nivelele de hs-CRP determinate în ziua a 5-a au fost identificate ca predictor pentru extensia infarctului la o valoare cut-off >5.7 mg/L, cu AUC 0.635 (p=0.05), sensibilitate 53.33% și specificitate 1.96%. Extensia zonei de infarct s-a identificat predictor pentru mortalitatea la 2 ani de urmărire cu o valoare cut-off de >28.81 g, cu AUC 0.673 (IC 95% 0.60-0.737, p=0.002) cu sensibilitate 72.41% și specificitate 0.58%. Nivelele serice crescute de IL-6 determinate în ziua 1 post-infarct sunt predictor independenți semnificativi (p=0.04) pentru extensie crescută (>38.89 g) a zonei de infarct Hs-CRP determinate în ziua a 5-a post infarct ca cel mai puternic predictor independent pentru mortalitatea la 2 ani de urmărire (p=0.004).

Substudiul 2 - Analiza relațiilor de scorul integrat al supradenivelării de segment ST, extensia țesutului cicatricial și răspunsul inflamator la pacienții cu STEMI revascularizat prin pPCI

Studiul a inclus 130 de pacienți cu STEMI revascularizate prin pPCI. Pe baza mediilor scorurilor ISSTE (-1 și -2), subiecții incluși au fost împărțiți în două grupuri, după cum urmează: ISSTE-1 scăzut/înalț și ISSTE-2 scăzut/înalț. PCI. Hs-CRP din ziua a 5-a au fost semnificative crescute în grupul cu ISSTE-2 crescut față de grupul cu ISSTE-2 scăzut (p=0.031). Rezultate similare s-a obținut și în cazul IL-6. S-au observat corelații semnificative pozitive puternice între scorul ISSTE-2 și masa extensiei țesutului infarctizat (r= 0.391, P<0.0001) și corelații semnificative negative cu FEVS (r= -0.397, P<0.0001).

CONCLUZII GENERALE

Răspunsului inflamator și persistența acesteia în faza acută a unui STEMI revascularizat prin pPCI are impact asupra extensiei țesutului cicatricial post-infarct determinat prin RMN cardiac la o lună de urmărire. **IL-6 determinate în ziua 1** au demonstrat asocieri și corelații semnificative cu **extensia țesutului cicatricial** miocardic post-infarct alături de valorile serice determinate în ziua a 5-a. **Hs-CRP din ziua a 5-a** este un **predictor independent pentru mortalitatea de orice cauză** la urmărire de 2 ani. Un scor **ISSTE-2** crescut este ilustrativ pentru persistența supradenivelării ST în teritoriul infarctizat și este asociată cu o extensie crescută a cicatricii miocardice. De asemenea se asociază un răspuns inflamator crescut exprimat prin nivele serice crescute IL-6 și MMP-9 determinate în ziua 1 și cu persistența inflamației exprimată prin nivele persistent crescute ale hs-CRP în ziua 5 al evenimentului acut.