



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

TEZĂ DE DOCTORAT

ROLUL NOILOR BIOMARKERI SERICI ȘI IMAGISTICI ÎN PREDICȚIA RISCULUI DE SINDROM CORONARIAN ACUT

REZUMAT

Doctorand **Dr. Diana Elena Opincariu**

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

**TÂRGU MUREȘ
2022**

Introducere

Bolile cardiovasculare rămân printre principalele cauze de mortalitate și morbiditate la nivel mondial și conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Sindroamele coronariene acute (SCA) reprezintă cea mai severă consecință a aterosclerozei coronariene, cel mai frecvent fiind precedate de ruptura unei plăci coronariene, care, din varii motive devine instabilă.

Conceptul de **placă vulnerabilă** (PV) a fost introdus în urmă cu aproximativ 30 de ani pentru a caracteriza leziunile aterosclerotice predispușe la ruptură, și la a determina un eveniment acut, chiar dacă la evaluarea coronarografică acestea nu determină un grad de stenoză semnificativă. Pentru identificarea pacienților la risc de a dezvolta un eveniment advers cardiovascular, este necesară integrarea a mai multor factor de risc sistemici, pe lângă cei locali. Astfel a fost dezvoltat termenul de **“pacient vulnerabil”**, care include atât prezenta PV, dar și a sângelui vulnerabil (trombogenic) și respectiv a miocardului vulnerabil (aritmogenic).

Numeroși biomarkeri au fost propuși pentru caracterizarea plăcilor vulnerabile și pentru ilustrarea statusului inflamator crescut care este asociat cu vulnerabilitatea pacientului coronarian. Integrarea acestor markeri în sisteme multiomice ar putea crește acuratețea predictivă și diagnostică a situațiilor cu risc înalt asociate cu plăcile coronariene vulnerabile. Dezvoltarea și validarea acestor sisteme este în continuă cercetare, având un rol crucial în identificarea pacienților cu risc crescut de MACE și în elaborarea unor metode terapeutice pentru stabilizarea plăcilor aterosclerotice și încetinirea procesului de progresie al aterosclerozei la nivel sistemic.

Scopul acestei teze de doctorat a fost să evalueze asocierea dintre markerii de vulnerabilitate (biomarkeri serici pentru **vulnerabilitatea sistemică**, și markeri imagistici pentru caracterizarea **plăcilor vulnerabile**) și riscul de apariție a evenimentelor majore adverse cardiovasculare, pe diferite perioade de urmărire, atât la pacienții cu boală coronariană stabilă cât și la cei cu sindrom coronarian acut, într-o abordare multi-marker reprezentativă pentru conceptul de pacient vulnerabil. Markerii imagistici evaluați în cadrul acestei cercetări, au inclus caracteristicile plăcilor aterosclerotice vulnerabile, derivate din analiza angiotomografiei computerizate coronariene (CCTA), ilustrând anatomia, morfologia, compoziția și gradul de vulnerabilitate al leziunilor, dar și a aspectului angiografic invaziv și a funcției sistolice ventriculare stângi evaluate prin ecocardiografie. Biomarkerii serici ilustrativi pentru statusul inflamator sistemic, care caracterizează sângele vulnerabil din cadrul conceptului de pacient vulnerabil coronarian, au inclus evaluarea proteinei C reactive înalt sensibile (hs-CRP), a metaloproteinei matriceale serice 9 (MMP-9), interleukina – 6 (IL-6) și molecule de adeziune (I-CAM, V-CAM, E-selectina).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv de tip observațional care a inclus în total **370 de pacienți**, care au fost urmăriți pe o perioadă însumată de 4 ani, care au fost incluși în trei substudii principale:

(1) **Substudiul 1** – de tip transversal, incluzând 75 de pacienți cu BCI stabilă, la care s-a efectuat CCTA și analiza plăcii coronariene, care au prezentat cel puțin o PV, cu un grad intermediar de stenoză; scop - evaluarea fenotipului specific localizării în arborele coronarian, respectiv la nivelul celor 3 ramuri principale: artera descendentă anterioară (ADA), artera circumflexă (ACX) și artera coronară dreaptă (ACD).

(2) **Substudiul 2** – de tip caz control, prospectiv, care a inclus 70 de pacienți cu BCI stabilă, la care s-a efectuat CCTA, care au prezentat cel puțin o PV, cu un grad intermediar de stenoză, care au fost urmăriți pe o perioadă de 3 ani, având ca end-point apariția sindroamelor coronariene acute (SCA); scopul a fost evaluarea comparativă a plăcilor vulnerabile care determină și care nu determină SCA pe o perioadă de urmărire de 3 ani. Populația studiului a inclus 50 de pacienți cu SCA pe perioada de urmărire, și grupul de control care a inclus 20 de pacienți fără SCA (cu distribuție similară pe sex, vârstă, factori de risc cardiovasculari și comorbidități).

(3) **Substudiul 3** – de tip cohortă, care a inclus 225 de pacienți cu infarct miocardic acut (STEMI și NSTEMI) la care s-a efectuat revascularizare percutanată conform ghidurilor Europene de revascularizare miocardică, la care s-au recutat probe sanguine la 1 oră de la internare, pentru determinarea nivelului seric de hs-CRP, interleukina-6, MMP-9, I-CAM, V-CAM, E-selectina; markerii imagistici evaluați au inclus severitatea bolii coronariene aterosclerotice evaluată prin coronarografie, și respectiv fracția de ejeție a ventriculului stâng evaluată ecocardiografic în ziua 5. End-pointul primar al studiului a fost rata de MACE la 12 luni.

Înrolarea pacienților, achiziția și prelucrarea datelor clinice, de laborator și imagistice s-a efectuat în Centrul Medical Cardio Med Târgu Mureș, respectiv în cadrul Spitalului Județean de Urgență Târgu Mureș (pentru perioada de urmărire și internare pentru sindrom coronarian acut). Toate procedurile de studiu au fost efectuate în conformanță cu Declarația de la Helsinki, conform ghidurilor de bună practică medicală iar desfășurarea studiului a avut loc după obținerea acordului Comisiei de Etică din partea Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș (nr. 347/13.12.2017).

REZULTATE

(1) SUBSTUDIUL 1 - FENOTIPUL PLĂCILOR ATEROSCLEROTICE ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZARE LA NIVELUL ARBORELUI CORONARIAN - UN STUDIU ANGIO-CT MULTISLICE

Studiul a inclus 75 de pacienți cu o placă vulnerabilă coronariană, cu media de vârstă de 61.77 ± 11.28 ani, cu predominanță masculină (54.6% bărbați, $n=41$). ACD a prezentat PV semnificativ mai lungi ($p=0,001$), cu cel mai mare volum ($p=0,0007$) în comparație cu cele de la nivelul ADA, ACX. PV localizate în ADA au prezentat un fenotip semnificativ mai calcificat (volum calcificat: ADA – $44,07 \pm 63,90 \text{ mm}^3$ vs. ACX – $12,40 \pm 19,65 \text{ mm}^3$ vs. ACD – $33,69 \pm 34,38 \text{ mm}^3$, $p = 0,002$). PV din ACD au prezentat un fenotip mai necalcificat, cu cele mai mari volume necalcificate ($p = 0,002$), bogate în lipide ($p = 0,0005$) și volume fibrotice ($p = 0,003$). PV cu atenuare scăzută au fost localizate cel mai frecvent la nivelul ACD ($p=0,0009$). Cel mai mare grad de vulnerabilitate a fost prezent în leziunile localizate în ADA, care au prezentat cel mai mare număr de markeri de vulnerabilitate per placă ($p=0.01$).

(2) SUBSTUDIUL 2 - FENOTIPUL CCTA AL PLĂCILOR CORONARIENE VULNERABILE PRECURSOARE SINDROAMELOR CORONARIENE ACUTE - UN STUDIU CU FOLLOW-UP DE 3 ANI

PV care declanșează un SCA prezintă un indice de remodelare ($1,11 \pm 0,22$ vs. $0,89 \pm 0,19$, $p=0,002$) și de excentricitate semnificativ mai mare ($0,54 \pm 0,25$ vs. $0,3 \pm 0,12$, $p=0,002$), volum calcificat mai mare ($110,4 \pm 130,0$ vs. $35,45 \pm 77,1$, $p < 0,0001$) și, de asemenea, un volum mai mare bogat în lipide ($13,14 \pm 12,78$ vs. $2,68 \pm 1,03$, $p=0,0002$) comparativ cu PV care a prezentat o evoluție silențioasă din punct de vedere clinic pe perioada urmăririi. PV care au declanșat SCA a prezentat o rată semnificativ mai mare de plăci cu atenuare scăzută (58% față de 10%, $p=0,0007$) și remodelare pozitivă (52% față de 15%, $p=0,01$), însă frecvența semnelor napkin ring nu a fost semnificativ diferită ($p=0,4$). PV care a rămas silențioasă din punct de vedere clinic au prezentat rate semnificativ mai mari de calcificări punctiforme (26% vs. 65%, $p=0,005$). Analiza multivariabilă a arătat că PR, LAP și prezența a peste 2 markeri de vulnerabilitate CCTA per leziune au fost predictorii independenți ai SCA pe o perioadă de urmărire de 3 ani. Cea mai frecventă localitate a PV care declanșează un SCA a fost la nivel ADA proximal, și cu dominanța coronariană dreaptă. PV care au declanșat STEMI a prezentat un conținut calcificat mai mare și bogat în lipide ($p=0,01$). PV care au declanșat NSTEMI au prezentat cel mai mare număr de markeri de vulnerabilitate per leziune ($p=0,01$). PV care au dus la SCA cel mai devreme au fost mai lungi ($p=0,01$), cu un conținut calcificat mai mare pe leziune ($p=0,005$) și cel mai mare volum bogat în lipide ($p=0,02$).

(3) SUBSTUDIUL 3 - CAPACITATEA PREDICTIVĂ A MARKERILOR INFLAMATORII ȘI IMAGISTICI PENTRU PREDICȚIA RISCULUI DE MACE LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT REVASCULARIZAT - UN STUDIU DE FOLLOW-UP DE 12 LUNI

Rata MACE a fost de 24,8% ($n = 56$). Nu au existat diferențe semnificative între grupuri (cu MACE versus fără MACE) în ceea ce privește IL-6, V-CAM și E-selectină. Următorii markeri inflamatori au fost semnificativ mai mari la pacienții cu MACE: hs-CRP ($11,1 \pm 13,8$ vs. $5,1 \pm 4,4 \text{ mg/L}$, $p = 0,03$), I-CAM (452 ± 283 vs. $220,5 \pm 104,6$, $p = 0,0003$) și MMP-9 (2255 ± 1226 vs. $1099 \pm 706,1 \text{ ng/mL}$, $p = 0,0001$). Cel mai puternic predictor pentru MACE a fost MMP-9 de $> 1155 \text{ ng/mL}$ (AUC-0,786, $p < 0,001$) chiar și după ajustări pentru diabet, FEVS, complicații în fază acută și alți biomarkeri inflamatori. Pentru STEMI, cei mai puternici predictorii pentru MACE au inclus I-CAM $> 239,7 \text{ ng/mL}$, V-CAM $> 877,9 \text{ ng/mL}$ și MMP-9 $> 1393 \text{ ng/mL}$.

CONCLUZII GENERALE

Prezenta teză a arătat asocierea dintre markerii de vulnerabilitate (biomarkeri serici pentru **vulnerabilitate sistemică** și markeri imagistici pentru caracterizarea **plăcii vulnerabile**) și riscul de MACE pe parcursul diferitelor perioade de urmărire, la pacienții cu BCI stabilă și cu IMA, în o abordare multi-marker ilustrativă pentru conceptul de **pacient vulnerabil**. PV localizate în ACD sunt mai lungi, mai mari ca volum cu un conținut lipidic și necalcificat mai mare, în timp ce cele situate la nivelul ADA prezintă un volum calcificat mai mare și un grad de vulnerabilitate mai mare. Cele mai puțin vulnerabile plăci au fost localizate în artera circumflexă. PV care preced un SCA prezintă un fenotip moale cu conținut crescut de lipide cu remodelare pozitivă și un număr mai mare de markeri de vulnerabilitate, în comparație cu PV care rămân clinic silențioase în timp, care prezintă un conținut fibrotic mai mare, cu calcificări punctiforme. PV care declanșează STEMI prezintă volume bogate în lipide mai mari, grad mai mare de stenoză și prezintă mai des semnul napkin ring.

Vulnerabilitatea sistemică cuantificată prin nivelurile serice ale biomarkerilor inflamatori prezice riscul de evenimente adverse la un an la pacienții cu IMA revascularizat. Nivelurile ridicate de I-CAM și MMP-9 au fost cei mai puternici predictorii ai evenimentelor recurente după IMA pentru întreaga populație de studiu. Pentru subiecții STEMI, cei mai importanți predictorii au inclus niveluri crescute de I-CAM, V-CAM și MMP-9, în timp ce niciunul dintre parametrii analizați nu sa dovedit a fi predictiv pentru NSTEMI. Biomarkerii inflamatori testați în timpul fazei acute a IMA au prezentat o capacitate predictivă mai puternică pentru MACE decât FEVS.