

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

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aspecte psiho-neuro- imunologice în evoluția insuficienței cardiace

Doctorand **Vass (Szabo) Timea-Magdolna**

Conducător de doctorat **Prof. Univ. Dr. Nagy Előd-Ernő**

TÎRGU MUREȘ 2024



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

Introducere:

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă un sindrom clinic complex, evolutiv, cu impact negativ asupra calității vieții (QoL) și speranței de viață. Simptomatologia tipică apare ca urmare a congestiei și reducerii debitului cardiac, având ca și consecință hipoperfuzia tisulară – acestea fiind principalele caracteristici fiziopatologice ale IC. Exacerbările, decompensările repetate ale IC cronice determină scăderea progresivă a funcției cardiace, ducând la spitalizări frecvente, costuri asociate îngrijirilor medicale ridicate, iar în cele din urmă la deces. În România aproximativ 4.7% din populația de peste 35 de ani este diagnosticată cu IC, cu o creștere semnificativă a prevalenței bolii odată cu avansarea în vârstă. În ciuda implementării unor strategii terapeutice bazate pe dovezi științifice și recomandate de ghidurile de practică medicală, IC progresează, ceea ce sugerează mecanisme fiziopatologice subiacente încă neexplorate. În 1990 Levine et al. au sugerat implicarea inflamației în patogeneza IC, corelând nivelurile serice crescute ale factorului de necroză tumorală alfa cu prezența cașexiei cardiace. Pe parcursul anilor s-au acumulat date preclinice și clinice privind rolul inflamației sistemice și locale în promovare și progresia IC. Relația dintre inflamație și IC s-a dovedit a fi bidirecțională și complexă – disfuncția sistolică și diastolică a ventriculului stâng (VS) duce la o reacție inflamatorie locală și sistemică, în timp ce inflamația favorizează fibroza miocardică și remodelarea ventriculară adversă.

Obiective:

Din aceste considerente, obiectivul general al cercetării aplicative a presupus determinarea unui profil de citokine proinflamatorii, factorul de inhibiție a migrării macrofagelor 1 (MIF-1) și interleukina 6 (IL-6), la pacienții cu IC cu fracție de ejeție redusă (IC-FER) și ușor redusă (IC-FEUR), pentru caracterizarea inflamației sistemice din IC. Totodată, s-a urmărit evaluarea prevalenței, dar și povara simptomelor cauzate de stresul psihologic în IC-FER și IC-FEUR. Mai mult, s-a considerat necesară identificarea unor markeri pentru depistarea depresiei și anxietății în IC-FER și IC-FEUR, cu scopul decelării unor subgrupuri de pacienți care prezintă un risc mai mare de a dezvolta afecțiuni de sănătate mintală, în vederea unui screening ținut. Cel de-al treilea studiu s-a axat asupra analizei relaționale dintre biomarkeri consacrați în IC – vitamina D (25-hidroxi-vitamina D, 25(OH)D), acidul uric și albumina serică – și funcția sistolică VS evaluată prin ecocardiografie la pacienții cu IC-FER și IC-FEUR. De asemenea, s-a propus urmărirea valorii predictive a acestor markeri în modele de regresie logistică.

Metodologie generală:

Cercetările prezentate în teza doctorală se bazează pe studiul intitulat “Aspecte psiho-neuro-imunologice în evoluția insuficienței cardiace”, având caracter clinic, transversal (“cross-sectional”). Populația vizată de studiu a fost formată din pacienți cu IC cu FEVS < 50%, aflați în evidența secției de Cardiologie din cadrul Spitalului Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România. Criteriile de includere au fost reprezentate de diagnosticul de IC-FER sau IC-FEUR conform ghidurilor de bună practică medicală disponibile în momentul recrutării, clasa funcțională New York Heart Association (NYHA) I-III, stabilitatea hemodinamică a participanților în ceea ce privește frecvența cardiacă, tensiunea arterială, congestia clinică, dar și acordul de participare. Printre criteriile de excludere se numărau următoarele: semnele și simptomele unei infecții acute, disfuncție renală importantă definită prin rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) < 20 ml/min/1,73 m² folosind ecuația Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, prezența bolilor hepatice, autoimune, respectiv neoplazice. Pacienții au fost recrutați fie în condiții de ambulator, fie după compensare hemodinamică și evaluați în ziua dinaintea externării, în cazul în care aceștia au fost spitalizați pentru agravarea IC. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați din punct de vedere al electrocardiogramei, ecocardiografic, ecografic la nivel pulmonar (LUS), dar și prin determinarea unui profil biochimic reprezentat de analize de laborator uzuale, markeri inflamatori, precum MIF-1 și IL-6, dar și 25(OH)D. Datele demografice și clinice au fost, de asemenea, colectate și prelucrate. Participanții la studiu au completat chestionare validate pentru evaluarea simptomelor de depresie (Patient Health Questionnaire 9, PHQ-9) și anxietate (Generalised Anxiety Disorder 7, GAD-7), respectiv QoL (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ).

Studiul a respectat Declarația de la Helsinki. Comisiile de etică instituțională au aprobat protocolul de studiu (7716/02.07.2021, Spitalul Clinic Județean Mureș; 2281/13.04.2023, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie "George Emil Palade" din Târgu Mureș, pentru prelucrarea probelor biologice în vederea dozării 25(OH)D, MIF-1 și IL-6), iar toți participanții au semnat un consimțământ informat înainte de recrutare.

Rezultate:

Studiul 1: Implicațiile factorului de inhibiție a migrării macrofagelor 1 în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și ușor redusă

MIF-1 circulant poate fi detectat la pacienții cu IC-FEUR și IC-FER, și se corelează cu markerii inflamației și parametri clinici și paraclinici ai severității bolii. MIF-1 s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al terțilei inferioare a FEVS chiar și după corectarea pentru posibili factori de confuzie, precum terțelele 25(OH)D, antecedentele de fibrilație atrială și infarct miocardic. Multitudinea de interacțiuni ale MIF-1 și IL-6 cu biomarkeri deja stabiliți în IC denotă participarea activă a inflamației sistemice, a sistemului monocit-macrofag în fiziopatologia complexă a IC. Sunt necesare studii suplimentare, in vivo și in vitro, pentru a trage concluzii solide cu privire la implicațiile MIF în IC, în vederea antagonizării farmacologice a MIF cu posibilele beneficii asociate morbidității și mortalității cardiovasculare.

Studiul 2: Evaluarea comparativă a factorilor psihici în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și ușor redusă

Simptomele de depresie și anxietate sunt frecvente în rândul pacienților cu IC-FER și IC-FEUR, având un impact negativ asupra sănătății mintale, afectând bunăstarea, QoL, dar și prognosticul bolii cardiace prin multiple interacțiuni. Scorurile MLHFQ sunt semnificativ mai mari în IC-FER comparativ cu IC-FEUR, indicând o QoL redusă și o povară asociată simptomatologiei IC mai importantă. Dispneea s-a dovedit a fi un predictor semnificativ al simptomelor depresiei și QoL în IC cu disfuncție sistolică VS. Dintre parametrii inflamației, doar Proteina C reactivă a dovedit corelații semnificative statistic cu scorurile pentru evaluarea depresiei și QoL. Un număr important de parametri au arătat corelații semnificative cu scorurile PHQ-9 și MLHFQ, identificând astfel un subgrup de pacienți mai vulnerabili pentru dezvoltarea depresiei, ceea ce poate facilita screeningul ținut în viitor.

Studiul 3: Biomarkeri metabolici predictivi pentru fracția de ejeție a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și ușor redusă

Vitamina D, acidul uric și albumina serică reprezintă biomarkeri prognostici intens studiați în IC. 25(OH)D s-a dovedit a fi un marker independent al FEVS în analiza de regresie univariată și multiplă. Am identificat corelații semnificative între FEVS, 25(OH)D, acidul uric și albumina serică, ceea ce sugerează interacțiuni moleculare similare. Deși în prezent există o pleoră de informații despre deficitul de vitamina D în IC, detalii privind mecanismul de acțiune, impactul clinic și managementul exact impun nevoia unor cercetări viitoare. Rezultatele noastre sunt generatoare de ipoteze, fiind necesare studii suplimentare pentru a furniza informații încă nedocumentate cu privire la posibilele interacțiuni ale vitaminei D pentru a implementa o strategie multimodală în terapia IC.

Originalitatea tezei:

Originalitatea tezei constă din corelarea triplă a unor mediatorii solubili ai inflamației, indicatorii funcționali și ecocardiografici ai funcției sistolice VS și scoruri standardizate ale depresiei și anxietății. S-a efectuat determinarea citokinelor MIF-1 și IL-6 în paralel cu un număr important de parametri clinici (6MWT) și paraclinici (analize de laborator uzuale, LUS, parametri ecocardiografici, în cadrul unui protocol de explorare complex) în rândul pacienților cu IC-FER și IC-FEUR. Impactul MIF-1 în IC cu disfuncție sistolică VS nu a fost evaluată până în prezent în cadrul unui panel atât de comprehensiv de date.