

Studiul biomarkerilor serici din insuficiența cardiacă

Doctorand: Buicu (Chiotoroiu) Andreea

Coordonator: Prof. Dr. Theodora Benedek

Introducere: Insuficiența cardiacă reprezintă o problemă majoră a sănătății publice, afectând aproximativ 26 de milioane de persoane la nivel mondial, în timp ce în România se înregistrează anual circa 44.000 de pacienți noi cu insuficiență cardiacă. O mare parte din cazurile de insuficiență cardiacă se datorează bolii coronariene ischemice, alterarea funcției ventriculare la pacienții postinfarct miocardic fiind un fenomen frecvent întâlnit. Pentru a putea monitoriza progresia funcției ventriculare în periopada postinfarct miocardic este nevoie de identificarea de biomarkeri care să caracterizeze atât statusul inflamator cât și funcția ventriculară, dar și gradul de instabilitate a plăcilor coronariene, direct legat de riscul de evenimente recurente.

Scopul acestei cercetări a fost de a elucida rolul unor biomarkeri serici care exprimă statusul inflamator sistemic, funcția ventriculară și riscul aterogen, în depistarea precoce a pacientului care a suferit un sindrom coronarian acut și se află la risc de a dezvolta insuficiență cardiacă pe termen lung.

Metodologie: Cercetarea doctorală s-a desfășurat în perioada 1 ianuarie 2017 – 31 decembrie 2020, fiind incluși în studiu un număr total de 123 pacienți în studiul 1, respectiv 266 pacienți în studiul 2, internați pentru sindroame coronariene acute de diferite tipuri în Unitatea de îngrijire coronariană intensivă a Clinicii de Cardiologie din Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș, România, o unitate de nivel 3 de îngrijire cardiacă acută.

Rezultate:

Studiu 1: Cercetarea corelațiilor dintre biomarkerii de insuficiență cardiacă și biomarkerii inflamatori la pacienții postinfarct miocardic.

Obiectivul acestui studiu a fost de a cerceta corelațiile dintre biomarkerii serici care exprimă severitatea disfuncției ventriculare stângi post infarct și biomarkerii serici care exprimă statusul inflamator sistemic la pacienții cu infarct miocardic acut, în faza imediat următoare producerii infarctului. La toți pacienții s-a determinat valoarea NT-proBNP. În funcție de valoarea mediană a NT pro BNP s-au constituit două grupe de studiu: Grupul 1 include 92 de pacienți cu valoarea NT pro-BNP mai mică decât 3000 pg/mL, respectiv Grupul 2 include 31 de pacienți cu valoarea NT pro BNP peste 3000 pg/mL. Valoarea serică a biomarkerilor de necroză miocardică, reprezentată prin valoarea peak de CK, a fost semnificativ mai mare la pacienții din grupul 2 (2.896 ± 6.074 versus 940.6 ± 892.6 , $p=0,003$). În ceea ce privește biomarkerii de inflamație miocardică, s-au obținut valori semnificativ mai mari la lotul cu disfuncție ventriculară pentru proteina C reactivă înalt sensibilă (12.3 ± 8.9 versus 3.6 ± 6.7 , $p<0,0001$), și interleukina 6 (27.6 ± 30.7 versus 8.6 ± 6.2 , $p<0.0001$). Impactul pe termen lung a disfuncției ventriculare asupra evenimentelor cardiovasculare s-a evidențiat printr-o rată semnificativ mai mare a evenimentelor cardiovasculare majore, a ratei de respitalizare la un an și a deceselor la un an în grupa cu valori crescute ale NT-ProBNP (13.33% versus 8.7% evenimente cardiovasculare majore la un an după infarct, 12.9% versus 7.6% rată de respitalizare, respectiv 6,4% vs 2,17% rată de decese la un an).

Studiul 2: Studiul biomarkerilor inflamatori la pacienții cu insuficiență cardiacă și sindrom coronarian acut

Obiectivul studiului 2 a fost cercetarea asocierii dintre biomarkerii inflamatori și tipul de sindrom coronarian acut (infarct cu supradenivelare de segment ST, infarct fără supradenivelare de segment ST respectiv angină instabilă), la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Criteriile de includere au fost: valori crescute de BNP, biomarkerul cel mai fidel de disfuncție ventriculară, cut-off-ul pentru aceasta fiind stabilit la 300 pg/ml pentru pacienții în ritm sinusal, respectiv la 900 pg/ml pentru pacienții cu fibrilație atrială, sau (2) Frație de ejeție sub 45% determinată ecocardiografic sau prin RMN.

Valoarea medie a hsCRP a fost de 4.9 +/- 4.5 la pacienții cu angină instabilă, comparativ de 20.4 +/- 42.2 la cei cu infarct miocardic, în timp ce interleukina 6 a fost de 7.1 +/- 13.8 comparativ cu 31.6 +/- 129.2 la cei cu infarct miocardic, diferențele fiind semnificative statistic ($p=0.001$ pentru hsCRP respectiv <0.0001 pentru interleukina 6). În schimb, moleculele de adeziune I-CAM și V-CAM nu au prezentat diferențe semnificative între cei cu angină instabilă și cei cu infarct care au prezentat și insuficiență cardiacă. Valoarea medie a IL-6 a fost de 32.2 +/- 16.8 la pacienții cu STEMI, comparativ de 23.5 +/- 47.3 la cei cu alte tipuri de SCA. Totodată, I-CAM pare a avea o putere de discriminare mai mare între infarctul STEMI și alte tipuri de SCA la cei cu insuficiență cardiacă, având o valoare mai mult decât dublă la cei cu infarct STEMI (216.1 +/- 149.6 versus 448.2 +/- 754.4, $p<0.0001$).

In concluzie, teza de față a demonstrat că atât statusul inflamator pre-existent producerii infarctului cât și statusul inflamator accentuat de însăși producerea sindromului coronarian acut au o contribuție semnificativă în dezvoltarea disfuncției ventriculare stângi post infarct miocardic. Biomarkerii serici care exprimă gradul de disfuncție ventriculară (NT-proBNP, respectiv BNP) prezintă o corelație semnificativă nu numai cu statusul inflamator dar și cu statusul hemodinamic al pacienților cu infarct în faza acută și cu severitatea leziunilor angiografice. Dintre biomarkerii inflamatori, hsCRP, IL-6 și E-selectina se corelează cel mai bine cu valoarea biomarkerilor care exprimă gradul de insuficiență cardiacă la pacienții cu infarct miocardic. În schimb, biomarkerii inflamatori nu par a fi corelați cu tipul de infarct (STEMI sau NSTEMI) sau cu tipul de sindrom coronarian acut (infarct sau angina instabilă). Moleculele de adeziune celulară, care exprimă funcția endotelială, nu se asociază direct cu disfuncția ventriculară postinfarct dar prezintă valori semnificativ mai mari la pacienții cu infarct STEMI decât în alte tipuri de sindroame coronariene acute. Aceste observații indică un posibil rol predominant al modificărilor de la nivelul endoteliului vascular în declanșarea SCA, în special când aceste se asociază cu un grad crescut de inflamație datorată insuficienței cardiace. Toate acestea indică o contribuție mai accentuată a inflamației sistemice decât a celei locale la determinarea evoluției clinice postinfarct miocardic și la progresia spre insuficiență cardiacă, în timp ce modificările locale de la nivelul endoteliului vascular par a fi asociate mai mult cu tipul de sindrom coronarian acut declanșat.