



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
ȘI ÎMPREUNĂRII



Fondul Social European
POS DRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



MINISTERUL
EDUCAȚIEI,
CERCETĂRII,
TINERETULUI
ȘI SPORTULUI

OPISORUL



UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI
FARMACIE CRAIOVA

Investește în oameni!
FONDUL SOCIAL EUROPEAN
Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013

Axa Prioritară: 1
Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere

Domeniul Major de Intervenție: 1.5
Programe doctorale și postdoctorale în sprijinul cercetării

Titlu proiect
"Dezvoltarea școlilor doctorale prin acordarea de burse tinerilor doctoranzi cu frecvență"

Contract nr: POSDRU/CPP107/DMI 1.5/S/82705

Beneficiar
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



**REZUMAT
TEZĂ
DE
DOCTORAT
*STUDIUL REMODELĂRII
ȚESUTULUI MIOCARDIC
SUB INFLUENȚA
FENOMENULUI DE
ÎMBĂTRÂNIRE***

**Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA**

**Student - Doctorand:
Anca Adriana ANCUȚA**

2013

CUPRINS	I
ABREVIERI	V
INTRODUCERE	1
STADIUL CUNOAȘTERII	4
CAPITOLUL I MORFOLOGIA CORDULUI	5
EMBRIOLOGIE	6
STRUCTURA INTERNĂ A CORDULUI.....	7
VASCULARIZAȚIA CORDULUI	9
<i>Embriologie</i>	9
<i>Arterele cordului</i>	9
INERVAȚIA CORDULUI.....	11
CAPITOLUL II MORFOLOGIA MIOCARDULUI ȘI ÎMBĂTRÂNIREA	12
MODIFICĂRILE STRUCTURALE	13
MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE	13
STRUCTURA ȘI MASA VENTRICULULUI STÂNG.....	15
DEGENERAREA CARDIACĂ NATURALĂ ȘI PATOLOGICĂ	16
STRUCTURA CARDIACĂ	17
AUTOFAGIA IN CORDUL NORMAL ȘI PE PARCURSUL ÎMBĂTRÂNIRII	20
CAPITOLUL III CARDIOPATIA ISCHEMICĂ	22
INTRODUCERE.....	23
EPIDEMIOLOGIE.....	24
<i>Ateroscleroza coronariană</i>	25
<i>Factorii de risc</i>	28
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	47
CAPITOLUL IV MATERIAL ȘI METODE	48
MATERIALUL STUDIAT	49
METODE DE LUCRU	50
<i>Tipul de studiu și algoritmul de investigație</i>	50
<i>Parametrii evaluați</i>	51

<i>Tehnicile de investigare utilizate</i>	53
<i>Prelucrarea și interpretarea datelor</i>	58
CAPITOLUL V PROFILUL CLINIC	66
LOTUL I	67
<i>Genul pacienților</i>	67
<i>Distribuția în funcție de vârstă</i>	67
<i>Indicele de masă corporală</i>	68
<i>Factori de risc</i>	69
<i>Antecedentele cardiace</i>	72
<i>Statusul la internare</i>	78
<i>Explorarea electrocardiografică</i>	79
<i>Explorarea ecografică</i>	84
LOTUL II	88
<i>Distribuția în funcție de gen</i>	89
<i>Distribuția în funcție de vârstă</i>	90
COMENTARIILE FINALE ASUPRA STUDIULUI CLINIC	92
<i>Lotul I (Spania)</i>	92
<i>Lotul II (Craiova)</i>	94
CAPITOLUL VI STUDIUL MORFOLOGIC	95
LOTUL I	96
<i>Morfologia macroscopică</i>	96
<i>Morfologia microscopică</i>	102
<i>Evaluarea cantitativă a miocardului</i>	108
LOTUL II	113
<i>Grosimea medie a peretelui VS</i>	113
<i>Grosimea medie a peretelui anterior al VS</i>	114
<i>Grosimea medie a peretelui lateral al VS</i>	117
<i>Grosimea medie a peretelui posterior al VS</i>	119
<i>Grosimea medie a SIV</i>	121
<i>Grosimea medie a peretelui VD</i>	124
COMENTARIILE FINALE ASUPRA STUDIULUI MORFOLOGIC	126
<i>Lotul I (Spania)</i>	126
<i>Lotul II (Craiova)</i>	127

CAPITOLUL VII CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE

.....	130
LOTUL I (SPANIA)	131
<i>CorelaȚia SIM% – DFM</i>	131
<i>CorelaȚia Greutate – DL</i>	131
<i>CorelaȚia Greutate – DT</i>	132
<i>CorelaȚia DL – DT</i>	133
<i>CorelaȚiile SIM cu parametrii clinico – morfologici</i>	133
<i>CorelaȚiile DFM cu parametrii clinico – morfologici</i>	138
LOTUL II (CRAIOVA)	142
<i>CorelaȚii gen - grosimi medii pereȚ cord</i>	142
<i>CorelaȚii vârstă - grosimi medii pereȚ cord</i>	145
COMENTARIILE FINALE ASUPRA CORELAȚIILOR CLINICO-MORFOLOGICE	149
<i>Lotul I (Spania)</i>	149
<i>Lotul II (Craiova)</i>	150
<i>ComparaȚii între loturi</i>	151
CONCLUZII	156
LOTUL I	157
LOTUL II	158
BIBLIOGRAFIE	160

CUVINTE CHEIE

Îmbătrânire, Miocard, Morfologie

INTRODUCERE

Datorită creșterii spectaculoase a speranței de viață din ultimul secol, bolile cardiovasculare au devenit una dintre cauzele majore de deces în țările industrializate, în ciuda progreselor fără precedent în diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni. Dintre acestea, infarctul miocardic este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în toată lumea. Infarctul miocardic poate fi un eveniment minor în cadrul unei boli cronice, poate fi chiar nedetectat, dar de asemenea poate fi un eveniment major care conduce la alterare hemodinamică severă sau chiar la moarte subită. Instalarea necrozei miocardice de cauză ischemică poate fi prima manifestare în cadrul bolii cardiace ischemice sau poate apărea, repetat, la pacienții diagnosticați deja cu această patologie (Thygesen et al. 2012).

Așa după cum se arată într-un raport asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul realizat în 2006 în cadrul Contractului Bianual de Colaborare 2006-2007 dintre Organizația Mondială a Sănătății și Ministerul Sănătății Publice din România, în țara noastră, procentul de decese asociate cu un eveniment cardiovascular ocupă un loc în primul rând detașat, cu un procent de 62 % (Marcu 2007).

Țesutul miocardic și în special cel al ventriculului stâng suferă modificări structurale o dată cu înaintarea în vârstă, cea mai evidentă fiind îngroșarea peretelui (Ganau et al 1995), și o valoare crescută a raportului masă-volum cu o discretă reducere a volumului de atac (Cheng et al 2009).

Acest pattern de remodelare morfologică se asociază cu o creștere a riscului de boală cardiovasculară (Cheng et al 2009; Bauml 2010) și poate contribui la instalarea insuficienței cardiace sistolice (Mosterd et al 1999) a disfuncțiilor diastolice (Kitzman 2000) sau a tulburărilor de ritm (Manolio et al 1994) observate la persoane pe măsura înaintării în vârstă.

Motivația personală a alegerii acestei direcții de cercetare se explică prin observarea, de-a lungul timpului, în practica curentă, a unui număr mare de pacienți cu patologie cardiovasculară, care a necesitat o abordare multidisciplinară. Provocările legate atât de diagnosticarea acestei suferințe, cât și cele legate de terapia aplicată în scopul creșterii calității vieții, sunt cele care m-au determinat să aprofundez acestui subiect.

STADIUL CUNOAȘTERII

Procesul de îmbătrânire a cordului se caracterizează în principal printr-o creștere a masei ventriculului stâng raportat la volumul camerei și o scădere a funcției diastolice (Swine 1992). Chiar și la subiecții aparent fără hipertensiune arterială sau alte cauze de creștere ale postsarcinii, îmbătrânirea se asociază cu o creștere ușoară în volum a inimii, sugerând un grad de hipertrofie ventriculară stângă (Gerstenblith et al. 1977).

Pentru a avea o imagine de ansamblu a modificărilor fiziologice cardiace în timpul exercițiului pe parcursul procesului de îmbătrânire, a fost sugerat că inima unui vârstnic se comportă asemanător cu cea a unui tânăr subiect sub tratament beta-blocant (Julius et al. 1976).

Alterarea cardiacă corelate cu vârsta este legată de funcția lusitropă, cu întârzierea relaxării ca o consecință a măririi duratei de contractie. În cele din urmă, rezultatele se datorează prelungirii potențialului de acțiune și stării active decât modificărilor proprietăților mecanismului pasiv sau conținutului în catecolamine al miocardului (Lakatta et al. 1982).

Modificările menționate în Tabelul 1 pot avea o importanță clinică considerabilă ca posibil substrat funcțional în tendința vârstnicilor de a dezvolta insuficiență cardiacă.

Tabelul 1 Tabel comparativ al modificărilor cardiace în decursul vieții (după Lakatta and Yin 1982)

Modificările asociate vârstei	Mecanisme acceptate	Posibila legătură cu afectarea umană
Remodelarea structurală cardiacă		
↑ Grosimii peretelui VS	↑ dimensiunilor miocitelor VS cu alterarea manipularii ionilor de Ca^{2+}	Intârzierea umplerii cardiace diastolice timpurii
	↓ numărului miocitelor (prin necroză și apoptoză)	↑ presiunii de umplere cardiace
	Alterarea factorului de creștere	Prag mai mic pentru dispnee
	Depunere focală de colagen în MEC	↑ probabilității de IC cu funcție sistolică relativ normală Hipertrofie de VS
↑ Dimensiunii AS	↑ presiunii/volumului AS	↑ prevalenței FA și a altor aritmii atriale
Modificări cardiace funcționale		
Prag ↓ al supraîncărcării celulare cu Ca^{2+}	Modificări în expresia genelor care modulează Ca^{2+}	Nivel ↓ de aritmii atriale și ventriculare
	Raport ↑ ω_6/ω_3 (de acizi polinesaturați) în membrana cardiacă	Moarte miocitară ↑ Fibroză ↑
Rezervă cardiovasculară ↓	Sarcina vasculară ↑	Prag ↓, și severitate ↑ pentru IC
	Contractilitate miocardică intrinsecă ↓	
	Neconcordanță întreîncărcările ventricul-vas în timpul stressului	
Activitate fizică ↓	Nivel plasmatic ↑ al catecolaminelor	Modificări exagerate legate de vârstă în structura și funcția cardiacă, eg, alterarea capitalului de rezervă de ejecție a VS
	Modulare βadrenergică ↓ a ratei cardiace a contractilității miocardice și a tonusului vascular datorită deficitului de semnalizare post-sinaptică	
	Stilul de viață deprins	
	Fragilitate	Impact negativ asupra Aterosclerozei, HTA și IC

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ MATERIAL ȘI METODE

Scopul studiului. Studiul de față a fost conceput ca o analiză a corelațiilor dintre factorii determinanți și favorizanți ai cardiopatiei ischemice identificați la nivelul lotului de studiu selectat.

Tipul de studiu. Studiul a avut: o componentă retrospectivă care a vizat Lotul I cu pacienți care au suferit un transplant cardiac și o componentă Prospectivă care a vizat Lotul II cu pacienți decedați în spital și autopsiați pentru stabilirea cauzei morții.

Materialul studiat. Lotul I a inclus 118 cazuri cu cardiopatie ischemică transplantați la Spitalul Universitar Puerta de Hierro Madrid în intervalul 1995-2012. Lotul II a inclus 81 de cazuri și a fost împărțit în: Lotul IIA - pacienți cu cauză de deces cardiovasculară și Lotul IIB - pacienți cauză de deces non - cardiovasculară.

Sursele de date au fost reprezentate: *Pentru Lotul I* de: foile de observație clinică ale pacienților transplantați incluși în studiu, registrele de diagnostic anatomopatologic și material biologic uman care a constat în: blocurile de parafină de la cazurile operate incluse în studiu și preparatele histologice obținute de la toate cazurile incluse în studiu. Pentru lotul II de: foile de observație clinică ale pacienților decedați și autopsiați incluși în studiu, registrele de protocoale de necropsie. Materialul biologic uman a constat în: fragmente de cord prelevate în timpul necropsiei, blocuri de parafină efectuate din fragmentele de țesut miocardic prelevate în timpul necropsiei, preparate histologice obținute de la toate cazurile incluse în studiu.

Parametrii evaluați. Pentru Lotul I aceștia au fost: Parametri Clinici (Sexul, Vârsta, Factori de risc cardiovascular, Statusul la internare, Parametri Morfologici, (Explorarea ecografică, Explorarea anatomopatologică). Pentru Lotul II aceștia au fost: Parametri Clinici (Sexul, Vârsta), Parametri Morfologici (Grosimea medie a peretelui Ventriculului Stâng, Grosimea medie a peretelui anterior al VS (PAVS), Grosimea medie a peretelui lateral al VS (PLVS), Grosimea medie a peretelui posterior al VS (PPVS), Grosimea media a Septului interventricular (SIV), Grosimea medie a peretelui Ventriculului Drept), Pentru determinările morfologice cantitative a fost dezvoltat un modul de morfometrie în mediul de programare MATLAB (Mathworks). La nivelul fiecărui câmp au fost efectuate următoarele determinări: Procentul de fibroză și Diametrul mediu fibrilar.

PROFILUL CLINIC

În urma analizei tuturor parametrilor clinici la cele două loturi, vom încerca să schițăm profilurile care s-au conturat din înmănuncherea acestor parametri. În Tabelul 2 sunt consemnate aspectele semnificative rezultate din analiza datelor clinice de la cele două loturi.

Lotul I (Spania)

Pentru Lotul I de pacienți care au fost supuși transplantului cardiac, analiza datelor clinice ale pacienților incluși în studiu a condus la conturarea unui profil posibil al candidatului la transplant cardiac.

Acesta este de regulă un bărbat cu vârsta în jur de 60 de ani, supraponderal, fumător sau fost fumător și consumator de alcool, nu neapărat dislipidemic și de regulă fără diabet zaharat, cunoscut cu boală coronariană, cu cel puțin un infarct în antecedente, cel mai adesea situat în teritoriul ramurii descendente anterioare a arterei coronare stângi, care, cel mai adesea nu a beneficiat de o intervenție corectoare a ocluziei coronare, de regulă fără afectare valvulară. Atunci când a existat, afectarea valvulară a fost localizată mai ales la nivelul valvei mitrale.

Tabelul 2: Sinopsis comparativ al profilurilor clinice ale loturilor

Parametrul	Lotul I	Lotul IIA	Lotul IIB
Sexul	M/F10,8	M/F = 1,6	M/F = 1,39
Vârsta (ani)	56,4 (17-68)	63,9 (45-82)	52,7 (8-82)
ICM	Supraponderal		
Factori de risc			
<i>Fumat</i>	Fumător/Fost fumător		
<i>Alcool</i>	Consumator		
<i>Dislipidemie</i>	NonD ?		
<i>DZ</i>	Non DZ		
Profil Cardiac			
<i>Infarcte vechi</i>	Cel puțin unul Mai ales DA		
<i>Protezare/revascularizare</i>	Rar, de regulă Bypass		
<i>Afectare valvulară</i>	De regulă NU		
Status la Internare			
<i>Grad IC</i>	NYHA 3-4		
<i>Soc Cardiogen</i>	Rar		
<i>Afecțiuni asociate</i>	HTP, HTA		
Explorare EKG			
<i>Complexul QRS</i>	De regulă cu durată și amplitudine normale		
<i>TR/TC</i>	Prezente 2/3 cazuri De regulă solitare		
Explorare Ecografică			
<i>Tulburări de Kinetică</i>	Prezente Mai frecvent asociate		
<i>FEV</i>	Scăzută atât pentru VS cât și pentru VD		

La internare, pacienții s-au prezentat cu un grad ridicat de insuficiență cardiacă, rareori în șoc cardiogen, însă cu tulburări fie de ritm fie de conducere, rareori asociate dar cu un complex QRS de obicei în limite normale în ceea ce privește durata și amplitudinea. În schimb, examenul ecografic a identificat prezența tulburărilor de kinetică a pereților cardiaci, adesea asociate și o fracție de ejeție ventriculară scăzută în primul rând la nivelul ventriculului stâng dar și la nivelul ventriculului drept.

Lotul II (Craiova)

La lotul II, analiza singurilor doi parametri clinici a relevat că, deși în ambele subgrupuri pacienții decedați au fost mai degrabă bărbați, în subgrupul cu deces de cauză cardiovasculară procentul de bărbați a fost mai mare și cu o vârstă medie mai ridicată.

STUDIUL MORFOLOGIC

Ca și la "Studiul Clinic", în urma analizei parametrilor morfologici evaluați la fiecare din cele două loturi, vom încerca să schițăm profilurile care s-au conturat din înmăuncherea acestor parametri.

LOTUL I (SPANIA)

Pentru Lotul I de pacienți care au fost supuși transplantului cardiac, analiza datelor morfologice a condus la conturarea unui profil morfologic al cordului ajuns în situația indicației de transplant.

Astfel, cordurile pacienților care au avut nevoie de transplant cardiac au avut în general greutatea și dimensiunile (diametrele longitudinal și transversal) mai mari decât limitele acceptate ca normale.

Și valorile grosimilor pereților cardiaci au fost superioare în majoritatea cazurilor valorilor considerate ca fiind normale cu o mențiune specială pentru peretele ventriculului drept care, într-un procent semnificativ din cazuri, a avut o grosime mai mare de 1 cm (Tabelul 3). Într-o treime din cazuri, pereții cardiaci au fost sediul unor zone de dilatare, localizarea acestora fiind de obicei unicamerală, la nivelul peretelui ventriculului stâng. Dilatațiile anevrismale au fost rare, fiind dezvoltate pe zone cicatriciale după infarcte extinse.

Arborele coronarian a fost, la practic toți pacienții incluși în studiu, sediul leziunilor ateromatoase, complicate într-un număr semnificativ de cazuri, extinse la nivelul a cel puțin două dintre trunchiurile arteriale principale și realizând o ocluzie de peste 70% din lumenul arterial în marea majoritate a cazurilor.

Tabelul 3: Valorile Grosimii medii ale peretelui cardiac la nivelul diferitelor segmente ale cordului la Lotul I

Lot	VS	SIV	VD
Lotul I (Spania)	16,8	10,9	9

Accidentele acute ischemice prezente la momentul internării pentru efectuarea transplantului nu au fost foarte frecvente iar atunci când au existat s-au situat în teritoriul arterei coronare stângi.

Analiza morfologică microscopică a țesutului miocardic a scos în evidență semnele unei suferințe ischemice cronice, tradusă printr-un proces de miocardoscleroză care a ajuns în unele cazuri să reprezinte 20% din țesutul miocardic.

Diametrul fibrelor musculare miocardice s-a înscris de regulă între limitele considerate normale însă cu o tendință a grupării valorilor către limita inferioară a intervalului de variație a valorii normale.

LOTUL II (CRAIOVA)

Pentru Lotul II de pacienți, analiza morfologică asistată de calculator a scos în evidență două aspecte interesante.

Pe de o parte, indiferent de tipul de cauză de deces, segmentul anterior al peretelui ventriculului stâng a fost cel mai subțire, grosimea crescând spre segmentul posterior al peretelui ventricular stâng și având cele mai mari valori la nivelul peretelui septului interventricular (Tabelul 4).

Tabelul 4: Valorile Grosimii medii al peretilor VS și SIV la cele trei loturi

Lot	VS	VSA	VSL	VSP	SIV
Lotul Întreg	12.96	11.97	12.82	13.51	13.88
Lotul IIA - CV	12.69	11.73	12.28	13.44	13.41
Lotul IIB - NCV	13.08	12.08	13.08	13.54	14.1

Pe de altă parte, valorile medii ale grosimii diferitelor segmente ale pereților cardiaci, inclusiv aele peretelui ventriculului drept au fost mai mari la grupul de pacienți decedați prin boli non cardiovasculare decât la grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare (Tabelele 4 și 5).

Tabelul 5: Valorile Grosimii medii ale peretelui VD la cele trei loturi

Lot	Lotul Întreg	Grupul CV	Grupul NCV
G PVD	4,48	4,35	4,53

În Tabelul 6 sunt consemnate aspectele semnificative rezultate din analiza datelor morfologice de la cele două loturi.

Tabelul 6: Sinopsis comparativ al profilurilor morfologice ale loturilor

Parametrul		Lotul I	Lotul IIA CV	Lotul IIB NCV
Morfologia Macroscopică				
Greutatea cordului		De regulă peste limitele normale		
Dimensiuni		De regulă mărite		
Dilatații		Semnificativ - 1/3, De regulă unicamerale - VS		
Anevrisme		Rar, pe cicatrici de infarct extins		
Dimensiuni pereți	VS	2/3 > 15 mm	Mai mare la decedații NCV	
	SIV	Peste 50% > 10 mm	Mai mare la decedații NCV	
	VD	40% > 10 mm	Mai mare la decedații NCV	
Morfologia Microscopică				
Afectare coronare	Tip	Ateromatoză		
	Ocluzie	40% complicată		
	Grad ocluzie	De regulă Grad 4 (>70%)		
	Extensie	Cel puțin 2 trunchiuri principale afectate		
Infarcte recente		Rar (< 20%) Teritoriul CS		
Evaluare Miocard	SIM	Scleroză între 11 și 21% din aria tisulară		
	DFM	În limite normale dar cu tendință la reducere		

CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE

În urma analizei corelațiilor între parametrii morfologici evaluați la fiecare din cele două loturi, dar și a comparării evoluției unora dintre parametri la cele două loturi s-au conturat s-au conturat câteva observații.

Lotul I (Spania)

La Lotul I cu pacienți supuși transplantului cardiac, prima corelație verificată statistic a fost cea între greutatea și dimensiunile cordului. Evaluarea statistică a demonstrat că greutatea și dimensiunile cordului s-au modificat paralel, în sensul că mărirea greutății cordului s-a însoțit de o mărire a diametrelor sale principale.

Miocardoscleroza pare să aibă o relație inversă cu indicele de masă corporală, în sensul că persoanele cu ICM scăzut ar prezenta un grad mai ridicat de scleroză miocardică însă corelația nu a fost validată statistic.

Evoluția procesului de fibroză din spațiile interstițiale ale miocardului nu pare să influențeze principalii parametri morfologici macroscopici și anume greutatea și diametrele principale ale cordului precum și grosimea peretelui cardiac la nivelul

ventriculilor după cum nu pare să influențeze nici principalul parametru funcțional și anume fracția de ejeție deși există o foarte discretă tendință de scădere a fracției de ejeție la valori mai mari ale procentului de miocardoscleroză.

A existat și o excepție și anume gradul de miocardoscleroză la nivelul septului interventricular care se pare că influențează în mod direct dimensiunile septului, fapt susținut de evaluarea statistică.

Diametrul mediu al fibrelor musculare miocardice a prezentat aceeași tendință de corelare inversă cu ICM ca și procesul de miocardoscleroză, în sensul că persoanele cu ICM scăzut ar prezenta valori mai mari ale DFM însă, ca și în cazul miocardosclerozei, aparatul statistic nu a validat această tendință.

În schimb, modificarea DFM pare să influențeze în mod direct principalii parametri morfologici macroscopici ai cordului, respectiv greutatea și diametrele principale ale cordului, în special diametrul longitudinal precum și grosimea peretelui cardiac la nivelul ventriculilor.

Fracția de ejeție, principalul parametru funcțional, a prezentat o tendință de scădere puțin mai accentuată la valori mai mari ale DFM comparativ cu miocardoscleroza însă, ca și în cazul procesului de miocardoscleroză, aparatul statistic nu a validat această tendință.

Ca și la miocardoscleroză, septul interventricular a constituit o excepție, în sensul că modificările DFM, de data aceasta, nu au avut nici un fel de influență asupra dimensiunilor acestuia.

Lotul II (Craiova)

La Lotul II, evaluarea corelațiilor dintre **genul pacienților** decedați și grosimile principalelor segmente ale peretelui cardiac a arătat două patternuri diferite și anume:

- La nivelul peretelui ventriculului stâng și la nivelul septului, grosimea medie a peretelui a fost mai mare la femei decât la bărbați în grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare, raportul inversându-se în grupul de pacienți decedați prin boli noncardiovasculare, la care grosimea medie a peretelui a fost mai mare la bărbați decât la femei
- La nivelul peretelui ventriculului drept, grosimea medie a peretelui a fost mai mare la bărbați decât la femei la ambele subgrupuri

În ceea ce privește corelația **vârsta pacienților** decedați și grosimile principalelor segmente ale peretelui cardiac, în ansamblu, aparatul statistic nu a validat nici un fel de legătură între înaintarea în vârstă și modificările morfologice ale peretelui cardiac la nici unul din cele două subgrupuri. Totuși, chiar dacă nevalidate statistic, s-au conturat niște profiluri individuale ale corelației cu vârsta pentru fiecare segment de perete cardiac. Astfel:

- La nivelul peretelui ventriculului stâng, a existat o tendință de creștere a grosimii medii a peretelui atât la grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare cât și la cel de pacienți decedați prin boli non cardiovasculare.
- La nivelul peretelui ventriculului drept, grosimea peretelui a avut tendința să scadă o dată cu înaintarea în vârstă la grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare dar să crească o dată cu înaintarea în vârstă la grupul de pacienți decedați prin boli non cardiovasculare
- La nivelul septului interventricular, profilul a fost invers decât la ventriculul drept în sensul că grosimea septului a avut tendința să crească o dată cu înaintarea în vârstă la grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare dar să scadă o dată cu înaintarea în vârstă la grupul de pacienți decedați prin boli non cardiovasculare

La nivel microscopic, reducerea DFM nu a prezentat o tendință clară de corelare cu accentuarea gradului de miocardoscleroză, evaluarea statistică arătând mai degrabă o lipsă de influență a modificărilor morfologice ale fibrei musculare miocardice asupra fenomenului de miocardoscleroză.

COMPARAȚII ÎNTRE LOTURI

Vârsta pacienților

Analiza comparativă a distribuției pacienților pe grupe de vârstă arată că marea majoritate a pacienților supuși transplantului cardiac (83%) au avut vârste între 50 și 70 de ani, mai mult de jumătate dintre aceștia având vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani. Interesant este faptul că, spre deosebire de loturile românești, nici un pacient supus transplantului nu a avut vârsta peste 70 de ani. În schimb, la grupul român de pacienți decedați prin boli cardiovasculare, pacienții cu vârsta de peste 70 de ani au reprezentat un contingent semnificativ de aproape o treime din numărul pacienților.

În grupul român de pacienți decedați prin boli noncardiovasculare, distribuția pe grupe de vârstă a fost mai uniformă pacienții aflați la vârsta activă, între 20 și 60 de ani constituind aproape jumătate din numărul de pacienți.

Genul pacienților

Compararea distribuției în funcție de genul pacienților a tuturor grupurilor de pacienți studiate a scos în evidență faptul că la toate grupurile a existat o predominanță a bărbaților însă pacienții din lotul spaniol supuși transplantului cardiac au fost aproape numai bărbați (Graficul 7.28).

Dimensiunile pereților cardiaci

Peretele Ventriculului Stâng. Analiza comparativă a grosimii medii a peretelui ventriculului stâng la loturile luate în studiu a scos în evidență o valoare crescută a acestuia la pacienții supuși transplantului comparativ cu lotul nostru. Explicația poate să rezide în faptul că lotul spaniol a fost un lot particular, cordurile înlocuite prin transplantare fiind corduri cu un grad mare de suferință și un grad înaintat de insuficiență reflectate și în parametrii morfologici ai cordului în general și ai miocardului în special și anume hipertrofii semnificative de tip concentric ale miocardului restant după multiple infarcte sau hipertrofii dilatative ale miocardului survenite în timpul al doilea, după hipertrofiile de tip concentric. De asemenea nu trebuie uitat că determinările la lotul nostru au fost făcute pe țesut fixat în formol, procedură care contribuie la reducerea dimensiunilor.

Peretele Septului Interventricular. La nivelul septului interventricular, se poate observa o valoare medie mai scăzută la lotul de corduri înlocuite prin transplant comparativ cu subgrupurile studiului nostru ceea ce ar putea însemna că decompensarea funcțională se exprimă mai ales prin alungirea fibrei miocardice decât prin creșterea diametrului la nivelul septului interventricular. Astfel, valoarea medie a grosimii septului interventricular la subgrupul de pacienți decedați prin boli non cardiovasculare poate fi luată ca un reper.

Peretele Ventriculului Drept. La peretele ventriculului drept situația este similară cu cea întâlnită la nivelul ventriculului stâng. Totuși, frapează diferența mare dintre lotul de pacienți la care s-a impus înlocuirea cordului și lotul nostru.

Explicația poate să constea, încă o dată, pe de-o parte în particularitatea morfologică a cordurilor înlocuite și anume corduri cu o îndelungată suferință care a generat modificări morfologice semnificative ale dimensiunilor cordului, greutatea cordului și a dimensiunilor fibrelor miocardice la nivelul fiecărui segment al peretelui cardiac în parte. Pe de altă parte, din nou, nu trebuie uitat că determinările la lotul nostru au fost făcute pe țesut fixat în formol, procedură care contribuie la reducerea dimensiunilor.

CONCLUZII

LOTUL I

Cazurile din lotul de pacienți supuși transplantului cardiac au prezentat profiluri clinic și morfologic al cordului particulare care au stat la baza alterării funcționale severe ce a impus înlocuirea cordului.

Profilul clinic a inclus:

- Pacient, de regulă un bărbat cu vârsta în jur de 60 de ani, supraponderal, fumător și consumator de alcool, cunoscut cu boală coronariană, cu cel puțin un infarct în antecedente, cel mai adesea situat în teritoriul ramurii descendente anterioare a arterei coronare stângi, care, cel mai adesea nu a beneficiat de o intervenție corectoare a ocluziei coronare
- Pacient, internat pentru un grad ridicat de insuficiență cardiacă, cu tulburări fie de ritm fie de conducere, cu tulburări de kinetică a pereților cardiaci și cu o fracție de ejeecție ventriculară scăzută

Profilul morfologic a inclus:

- Cord cu greutate și dimesiuni generale și la nivelul fiecăruia dintre segmentele principale ale peretelui cardiac în parte peste limitele acceptate normale și, destul de frecvent, cu zone de dilatare la nivelul pereților cardiaci.
- Trebuie făcută o mențiune specială pentru peretele ventriculului drept care, într-un procent semnificativ din cazuri, a avut o grosime impresionantă, depășind 1 cm
- Arborele coronarian afectat de leziuni ateromatoase de regulă complicate, extinse la nivelul a cel puțin două dintre trunchiurile arteriale principale și realizând o ocluzie de peste 70% din lumenul arterial în marea majoritate a cazurilor, ocluzie care a condus uneori chiar la accidente acute ischemice, de obicei în teritoriul arterei coronare stângi, care au determinat internarea pentru efectuarea transplantului
- Țesut miocardic cu semne de suferință ischemică cronică, tradusă printr-un proces de miocardoscleroză extinsă, în unele cazuri, până la 20% din țesutul miocardic și cu semne de suprasolicitare funcțională traduse prin fibre miocardice mai subțiri, cu diametre medii având valori situate limita inferioară a intervalului de variație a valorilor considerate normale.

Analiza cantitativă a procesului de fibroză interstițială din miocard a scos în evidență participarea procesului fibrilogenetic în mod direct numai la modificarea dimensiunilor septului interventricular. În rest, nu procesul de fibroză interstițială a fost răspunzător de modificarea dimensiunilor segmentelor principale ale peretelui cardiac și a greutateii cordului în ansamblu.

Analiza cantitativă a dimensiunilor fibrelor miocardice a reliefat participarea acestora la modificarea principalilor parametri morfologici macroscopici ai cordului, atât prin creșterea diametrelor lor, în primul pas, cât și prin alungirea lor, în al doilea pas al mecanismelor de adaptare la preluarea efortului funcțional determinat în special de accidentele ischemice acute care distruc fracțiuni capitalul de miocard de lucru, fracțiuni care sunt înlocuite de țesut fibrilar collagen nefuncțional.

Modificările fibrelor miocardice nu participă, se pare, la remodelarea septului interventricular unde, așa cum am arătat anterior, rolul principal pare a aparține procesului de scleroză.

LOTUL II

Pacienții decedați și necropsiați din lotul nostru au prezentat și ei profiluri clinico-morfologice particulare ce merită a fi subliniate.

Profilul clinic a inclus un pacient, de regulă un bărbat cu vârsta de peste 60 de ani în grupul pacienților decedați prin cauze cardiovasculare, deci mai aproape de media de vârstă a lotului cu transplant de cord și cu vârsta de în jur de 50 de ani în grupul pacienților decedați prin cauze non cardiovasculare

Analiza cantitativă a dimensiunilor principalelor segmente ale peretelui cardiac ale cordurilor pacienților decedați din lotul nostru a reliefat două aspecte interesante:

- În ansamblu, valorile medii ale grosimii diferitelor segmente ale pereților cardiaci (VS, SIV, VD) au fost mai mari la grupul de pacienți decedați prin boli noncardiovasculare decât la grupul de pacienți decedați prin boli cardiovasculare
- Indiferent de tipul de cauză de deces, segmentul anterior al peretelui ventriculului stâng a fost cel mai subțire, grosimea crescând spre segmentul posterior al peretelui ventricular stâng și având cele mai mari valori la nivelul peretelui septului interventricular

Rezultatele studiului nostru pot constitui un punct de plecare pentru extinderea cercetării modificărilor morfologice ale țesutului cardiac în funcție de vârstă și de prezența sau nu a afectării acestuia atât în ceea ce privește numărul de cazuri incluse în studiu cât și în ceea ce privește parametrii morfologici dar și clinici investigați. Un argument suplimentar pentru continuarea acestor studii este numărul lor redus, oarecum inexplicabil, și în literatura de specialitate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. 2012 Expert consensus document. "Third universal definition of myocardial infarction". European Heart Journal;33:2551-67
2. Marcu A, Galan A. 2006-2007 „Raportul asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul”: Contractul Bianual de Colaborare dintre Organizația Mondială a Sănătății și Ministerul Sănătății Publice din România
3. Ganau A, Saba PS, Roman MJ et al. 1995 "Ageing induces left ventricular concentric remodelling in normotensive subjects" J Hypertens;13(12):1818-22
4. Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA et al. 2009 „Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Circ Cardiovasc Imaging";2(3):191-8
5. Bauml MA. Left ventricular hypertrophy: 2010 "An overlooked cardiovascular risk factor", Cleveland Clinic Journal of Medicine;77(6):381-387
6. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. 1999 "Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population": the Rotterdam Study, Eur Heart J;20:447-455
7. Kitzman DW. 2000 "Diastolic dysfunction in the elderly. Genesis and diagnostic and therapeutic implications", Cardiol Clin;18(3):597-617
8. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM et al. 1994 „Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study", J Am Coll Cardiol;23: 916-925

- 9 Swine C. "Aging of heart function in man". Presse Med. 1992 Jul 22;21(26):1216-21
10. Gerstenblith G, Fredriksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta EG, and Weisfeldt ML. 1977 „Echocardiographic assessment of a normal adult aging population". Circulation 56: 273–278
11. Julius S, Antoon A, Witlock LS, and Conway J. 1976 „Influence of age on the hemodynamic response to exercise". Circulation 36: 222–230
- 12 Lakatta EG and Yin FC. 1982 „Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms". Am J Physiol Heart Circ Physiol 242: H927–H941