

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2022-2023

TEZĂ DE DOCTORAT
-rezumat-

Particularități în afectarea cardiovasculară la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină

Doctorand:

Dr. Mircea N. Bajdechi

CUPRINS

INTRODUCERE.....	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	4
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	5
1. Metodologie generală.....	5
1.1 Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	5
1.2 Material și metodă generale.....	6
1.2.1 Analiza statistică	6
2. Studiul I – Particularități în afectarea coronariană și factori de prognostic la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție cu virusul imunodeficienței umane	8
2.1 Introducere.....	8
2.2 Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	8
2.3 Material și metodă.....	8
2.4 Rezultate.....	8
2.5 Discuții	15
2.6 Concluzii	15
3. Studiul II – Impactul statusului imun asupra evoluției și prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut și infecție cu virusul imunodeficienței umane	16
3.1 Introducere.....	16
3.2 Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	16
3.3 Material și metodă.....	16
3.4 Rezultate.....	16
3.5 Discuții	22
3.6 Concluzii	22
5. Discuții generale.....	23
6. Concluzii generale.....	28
7. Originalitatea tezei.....	30
BIBLIOGRAFIE	32

INTRODUCERE

Afectarea cardiovasculară a devenit o cauză importantă de morbi-mortalitate la persoanele ce trăiesc cu HIV. Deși incidența cardiopatiei asociate HIV a scăzut în ultimii ani, PLWH au un risc de 1,5-2 ori mai mare de a dezvolta disfuncție cardiacă clinic manifestă (1). Incidența bolii coronariene este în continuă creștere în țările cu acces larg la terapie antiretrovirală, devenind una dintre cele mai importante etiologii ale afectării structurale cardiace. PLWH au o prevelență crescută a factorilor de risc cardiovascular tradiționali la care se adaugă factori specifici precum disfuncția endotelială, inflamația, activarea celulară, anomalii de coagulare, coinfecții virale, deficite nutriționale și nu în ultimul rând, terapia antiretrovirală. Inhibitorii de proteaze pot crește riscul cardiovascular prin tulburările de metabolism produse, în special prin afectarea profilului lipidic. Anumite preparate din clasa inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază pot fi răspunzătoare de agravarea procesului de ateroscleroză și de producerea evenimentelor acute coronariene prin mecanism direct asupra endoteliului, putând exacerba injuria celulelor musculare netede vasculare. Un astfel de medicament este abacavir, care poate induce hiperplazie neointimală la pacienții revascularizați prin angioplastie percutanată cu stent farmacologic activ, crescând astfel riscul de recurență a sindromului coronarian. Cât privește extensia bolii coronariene și prognosticul PLWH post-sindrom coronarian acut, datele raportate de literatura de specialitate sunt puține și foarte variate.

Managementul persoanelor ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane și asociază afectare cardiacă este unul complex, atât din cauza fiziopatogeniei infecției, cât și din cauza comorbidităților și necesită abordare multidisciplinară.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În capitolul 1 “**Date epidemiologice**” sunt descrise date recente cu privire la infecția HIV în lume și în România.

În capitolul 2 “**Factori de risc cardiovascular tradiționali**” am sintetizat datele din literatură cu privire la mai comuni factori de risc cardiovascular la PLWH, întâlniți și în populația generală, precum: fumatul, consumul de substanțe ilicite, obezitatea, dislipidemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, dar și măsurile generale pentru prevenția afectării cardiovasculare.

În capitolul 3 “**Factori de risc cardiovascular particulari**” am abordat factorii de risc specifici la PLWH precum disfuncția endotelială, inflamația, activarea celulară sau anomaliile coagulării.

În capitolul 4 “**Afectarea aterosclerotică**” am sintetizat datele din literatură cu privire la particularitățile afectării vasculare aterosclerotice, subliniind consecințele creșterii prevalenței bolii coronariene și impactul acesteia asupra persoanelor ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (PLWH).

În capitolul 5 “**Afectarea miocardică non-aterosclerotică**” am sumarizat câteva date legate de rolul virusului imunodeficienței umane în afectarea miocardică directă și de efectul terapiei antiretrovirale asupra cordului.

În capitolul 6 “**Alte afectări cardiace**” am nuanțat diversele patologii non-miocarditice la PLWH precum: afectarea endocardică, afectarea pericardică, tumorile cardiace, afectarea ritmului cardiac.

În capitolul 7 “**Evaluarea aparatului cardiovascular la persoanele ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane**” am sintetizat date despre evaluarea clinică și metodele de evaluare paraclinice (biomarkeri de laborator, electrocardiografia, ecocardiografia, coronarografia, imagistica intracoronariană) la PLWH.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Metodologie generală

1.1 Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Afectarea cardiovasculară a devenit o cauză importantă de morbi-mortalitate la persoanele ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (PLWH). Deși incidența cardiopatiei asociate HIV a scăzut în ultimii ani, PLWH au un risc de 1,5-2 ori mai mare de a dezvolta disfuncție cardiacă clinic manifestă (1), anticipându-se că în anul 2030, 78% dintre PLWH vor suferi de boli cardiovasculare (2). Afectarea coronariană este din ce în ce mai frecvent raportată la acești pacienți. Etiologia bolii coronariene este multifactorială și cuprinde creșterea prevalenței factorilor de risc cardiovascular tradiționali, dar și anumiți factori de risc particulari. S-au raportat date diferite asupra gradului de afectare coronariană. Sunt studii ce comunică aceeași prevalență a leziunilor de trunchi comun de coronară stângă ca în populația generală (3,4), frecvență diferită a afectării mono, bi- sau triconariene (5–7), iar alte studii au arătat că PLWH au mai multe leziuni coronariene difuze (8). Cât privește prognosticul acestor pacienți după dezvoltarea sindromului coronarian acut, datele din literatură variază. Riscul intraspitalicesc de recurență a evenimentelor majore cardiovasculare este același, însă pe termen mediu și lung PLWH post sindrom coronarian acut au risc crescut de a dezvolta recurență a SCA, restenoză intrastent, fiind mai frecvent supuși revascularizării (9–11).

Obiectivul central al studiului este de a analiza particularitățile pacienților infectați cu virusul imunodeficienței umane ce au dezvoltat sindrom coronarian acut.

Obiectivele secundare sunt:

- Evidențierea riscului cardiovascular la PLWH
- Analizarea particularităților în afectarea coronariană a PLWH comparativ cu pacienți fără infecție HIV documentată
- Determinarea factorilor de prognostic la pacienți cu sindrom coronarian acut și infecție HIV în comparație cu pacienții cu sindrom coronarian acut fără infecție HIV documentată

- Stabilirea de corelații privind statusul imun al PLWH și evoluția și prognosticul acestora post sindrom coronarian acut

1.2 Material și metodă generale

Lucrarea prezentată cuprinde două studii retrospective, longitudinale, observaționale, multicentrice, caz-martor, fiind incluși 50 de pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane și sindrom coronarian acut.

În studiul I am comparat PLWH și SCA cu 50 de pacienți cu sindrom coronarian acut, fără infecție HIV documentată.

În studiul II lotul PLWH și SCA a fost împărțit în două subgrupuri, funcție de nadirul limfocitelor CD4+ (grup A – pacienți cu nadir CD4+ ≤ 200 celule/mm³ și grup B – pacienți cu nadir CD4+ > 200 celule/mm³)

Studiile sunt de tip cohortă – registru și cuprind pacienți care îndeplinesc criteriile de includere. Datele pacienților selectați au fost strânse accesând baza de date informatică a principalelor clinici de cardiologie și boli infecțioase din București și Constanța, cuprinzând date din perioada octombrie 2009 – octombrie 2022. Astfel, au fost identificați pacienții ce asociază diagnosticul de infecție cu virusul imunodeficienței umane, utilizând codurile diagnostic din statistica internațională (B22, B23.0, B23.8, B24, R75, Z11.4, Z21) și diagnostice compatibile cu sindromul coronarian acut (I25.11, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I20.0, I20.1, I20.8, I20.9) și ulterior selectați. Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică a Universității “Ovidius” din Constanța. Criterii de includere: pacienți cu internați “sindrom coronarian acut”, documentarea infecției cu HIV, vârsta de peste 18 ani; criterii de excludere: refuzul pacienților, vârsta de sub 18 ani, lipsa nadir-ului limfocitelor CD4 + (în studiul II).

1.2.1 Analiza statistică

Baza de date a fost alcătuită și prelucrată în programul Microsoft Office Professional Plus – Excel 2016. Ulterior, după ajustarea și pregătirea variabilelor, a fost exportată în programul IBM SPSS Statistics 20.

Ca metode de testare a normalității datelor au fost folosite evaluarea histogramei datelor, determinând media, mediana, deviația standard, eroarea standard și implicit regula 68-95-99.9, precum și testarea Kolmogorov Smirnov.

Parametri studiați sunt reprezentați de variabile continue și categorice. Variabilele continue au fost comparate utilizând T-testul studentului cu două cozi, ce utilizează comparația mediilor celor două variabile și deviația standard cu testul F sau Levene. Pentru variabilele continue împerecheate a fost folosit T-testul împerecheat. Variabilele binare au fost comparate utilizând testul chi pătrat, automat sau prin tabele de contingență. Variabilele care nu respectă distribuția normală, fie variabilele cu valori mici, s-au utilizat teste nonparametrice, testul Wilcoxon rank-sum pentru cele continue independente sau testul Fisher exact pentru variabilele categorice independente.

Relația dintre mai mulți factori independenți se va exprima prin tehnici de regresie, evaluând corelarea independentă a unui singur predictor, dar și posibila influență simultană a mai multor predictori asupra variabilei dependente, de prognostic. Pentru variabilele dependente categorice se va utiliza regresia logistică univariată sau multivariată, respectiv pentru cele dependente continue se va folosi regresia lineară univariată sau multivariată.

2. Studiul I – Particularități în afectarea coronariană și factori de prognostic la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție cu virusul imunodeficienței umane

2.1 Introducere

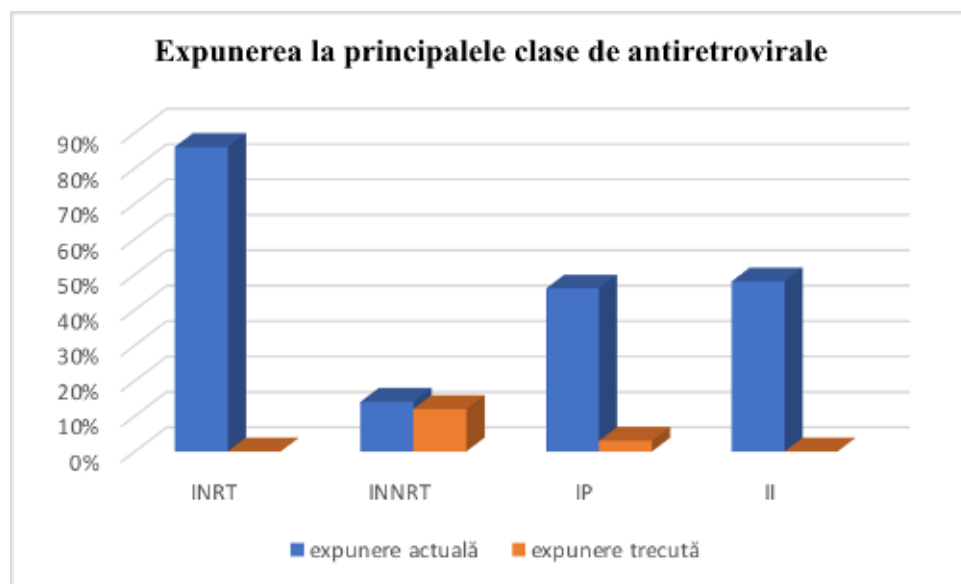
2.2 Ipoteza de lucru și obiective specifice

2.3 Material și metodă

Acest studiu cuprinde 100 de pacienți cu sindrom coronarian acut, 50 dintre ei cu infecție cu HIV și 50 de pacienți fără infecție cu HIV documentată. Lotul caz a fost descris mai sus și cuprinde pacienți internați în principalele clinici de cardiologie și boli infecțioase din București și Constanța și un lot martor format din pacienți internați în secția de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Pacienții selectați pentru grupul martor au avut caracteristici asemănătoare din punct de vedere al vârstei și sexului.

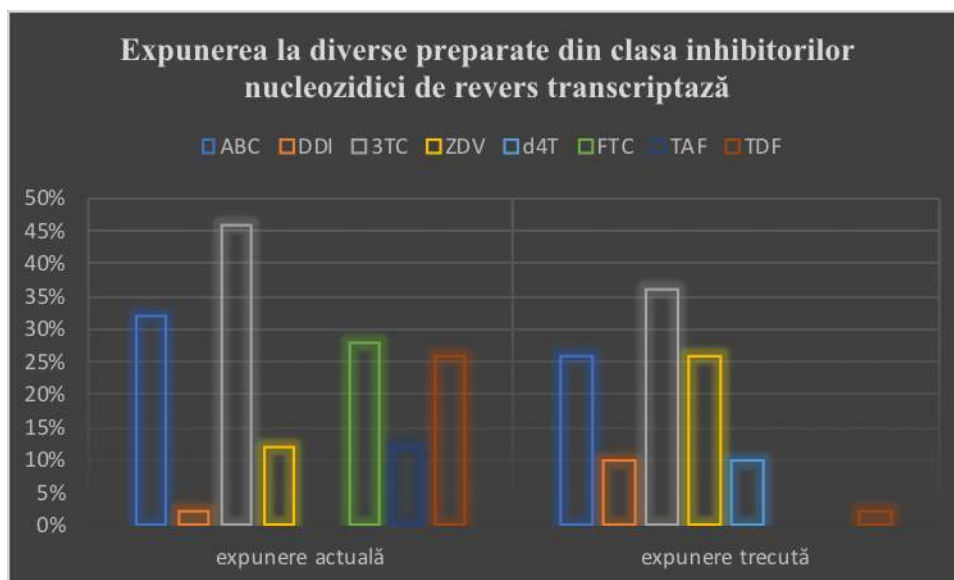
2.4 Rezultate

Caracteristici privind infecția cu HIV a pacienților din grupul A



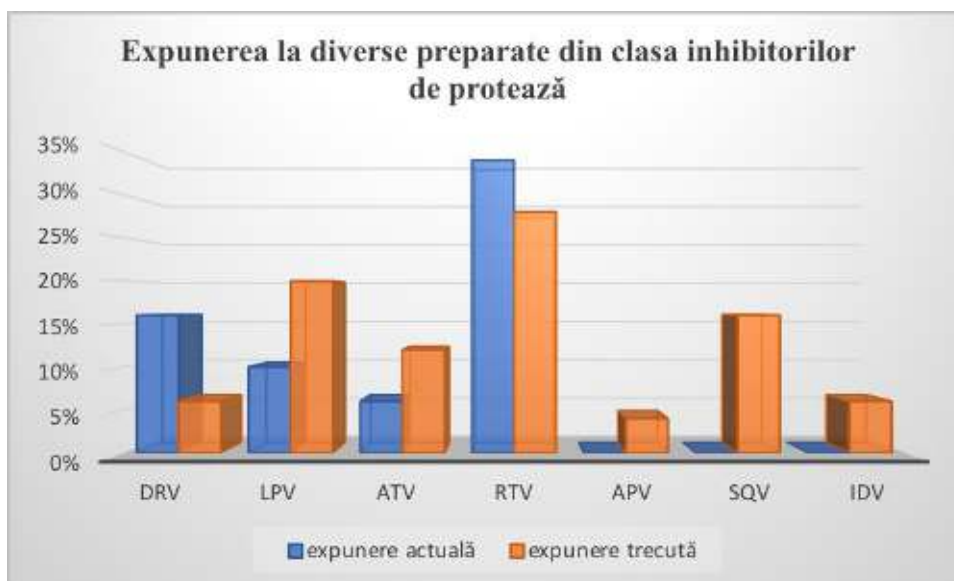
INRT – inhibitori nucleozidici de revers transcriptază; INNRT – inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază; IP – inhibitori de protează; II – inhibitori de integrază;

Figura 34: Expunerea la clasele principale de antiretrovirale la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție cu HIV



ABC – abacavir; DDI – diadozină; 3TC – lamivudină; ZDV – zidovudină; d4T – stavudină; FTC – emtricitabină; TAF – tenofovir alafenamidă; TDF- tenofovir disoproxil fumarat.

Figura 35: expunerea la diversele preparate din clasa inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază



DRV – darunavir; LPV – lopinavir; ATV – atazanavir; RTV – ritonavir; APV – amprenavir; SQV – saquinavir; IDV – indinavir.

Figura 37: Expunerea la diverse preparate din clasa inhibitorilor de protează

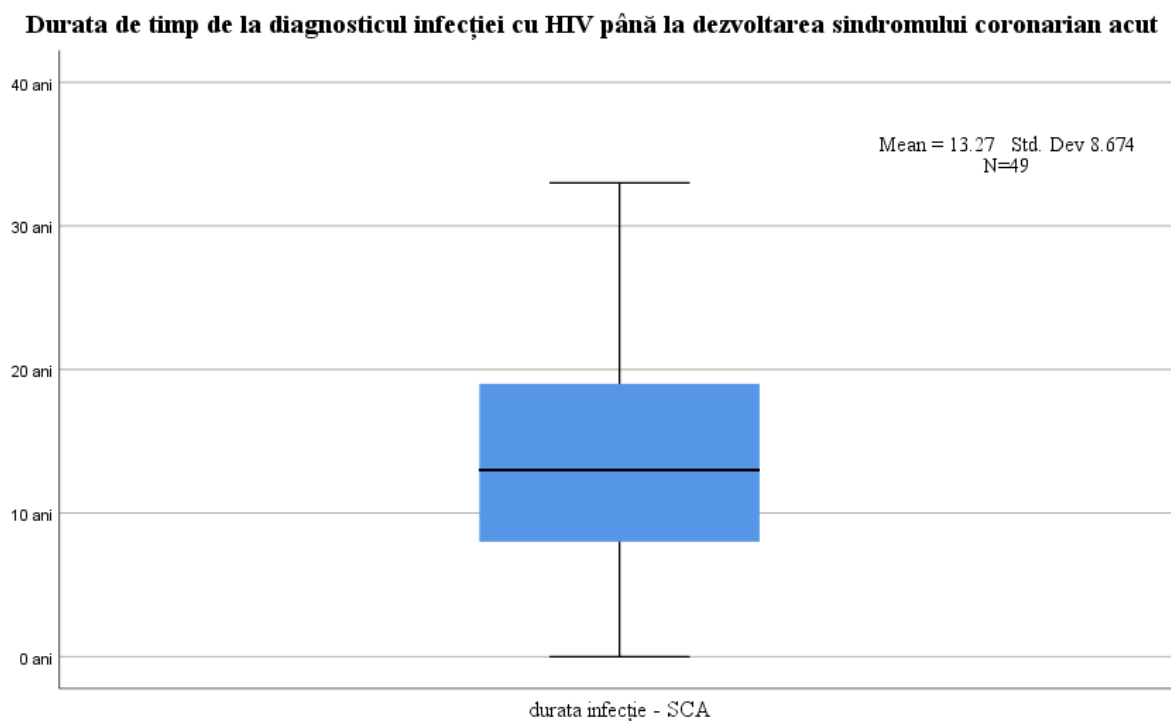


Figura 41: Durata de timp de la diagnosticul infecției cu HIV până la dezvoltarea sindromului coronarian acut

Analiza comparativă a celor două grupuri

Tabel 7: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabile discrete în cele două grupuri din punct de vedere al factorilor de risc cardiovascular, antecedentelor patologice și parametrilor clinici și biologici			
	Grup A	Grup B	P
Sex masculin, n %	47 (94%)	46 (92%)	
Fumat, n %	32 (64%)	43 (86%)	0.011
HTA, n %	30 (60%)	32 (64%)	0.775
Dislipidemie, n %	37 (74%)	38 (76%)	0.955
Diabet zaharat, n %	9 (18%)	12 (24%)	0.464
Obezitate, n %	4 (8%)	17 (34%)	0.003
APP coronariene, n %	15 (30%)	12 (24%)	0.499

Angină atipică, n %	10 (21.3%)	1 (2%)	0.003
Macrocitoză, n %	20 (40%)	7 (14%)	0.006
Boală arterială periferică, n %	13 (26%)	4 (8%)	0.016

Analiza comparativă a factorilor de risc cardiovascular în cele două grupuri a relevat o prevalență semnificativ mai mică a fumatului la (Tabel 7). Prevalența obezității a fost de 4 ori mai mică (în număr absolut) la pacienții din grupul A, față de grupul B, diferență semnificativă și din punct de vedere statistic (Tabel 7).

Tabel 8: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabile discrete în cele două grupuri din punct de vedere al sindromului coronarian și al afectării coronariene

	Grup A	Grup B	P
STEMI, n %	21 (42%)	37 (74%)	0.012
NSTEMI, n %	12 (24%)	5 (10%)	
AI, n %	17 (34%)	8 (16%)	
Leziune responsabilă IVA , n %	20 (46.5%)	20 (40%)	0.063
Leziune responsabilă ACX , n %	7 (16.3%)	12 (24%)	
Leziune responsabilă ACD , n %	7 (16.3%)	16 (32%)	
Leziune responsabilă TCS , n %	3 (7%)	1 (2%)	
Fără leziune responsabilă, n %	6 (14%)	2 (4%)	

Au fost analizate comparativ cele două grupuri, din punctul de vedere al diferențelor statistice ale tipului de sindrom coronarian acut și ale afectării coronariene. Se constată diferențe semnificative din punct de vedere statistic în cele două grupuri ($p=0.012$). Diagnosticul de STEMI a dominat în grupul B (74%), iar diagnosticele de NSTEMI și AI au dominat la PLWH (Table 8).

Tabel 12: Statistica de grup a datelor descriptive bazale reprezentate de variabile continue

Variabilă	Infecție cu HIV	Număr	Medie	Deviația std	Eroarea med. std	Valoare p
Hb (g/dl)	1	49	14.093	1.92222	.27460	0.141

	0	50	14.595	1.41074	.19951	
VEM (fl)	1	49	95.324	9.92211	1.41744	0.002
	0	50	89.190	9.33902	1.32074	
Clearance creatinină (CKD-EPI) (ml/min/m²)	1	49	85.510	33.7002	4.8143	0.014
	0	50	101.79	31.3078	4.4276	
Colesterol total (mg/dl)	1	47	173.21	50.079	7.305	0.004
	0	50	207.50	62.166	8.792	
CK-MB max U/L	1	46	103.72	106.405	15.689	0.039
	0	50	157.06	139.778	19.768	
Scor SYNTAX I (puncte)	1	37	13.459	11.8247	1.9440	0.022
	0	45	7.867	9.7825	1.4583	
Scor Euro-Score II (%)	1	36	2.7613	4.06114	.6768581	0.004
	0	44	.90363	.665586	.1003409	
Scor GRACE (puncte)	1	26	80.54	34.656	6.797	0.029
	0	15	55.33	33.848	8.739	
Scor TIMI – risc mortalitate la 30 zile după STEMI (%)	1	21	8.764	8.2994	1.7694	0.009
	0	37	4.224	4.5183	.7428	
Risc TIMI de sângerări majore și minore la 12 luni	1	38	1.2205	1.26834	.20575	0.041
	0	46	.7813	.61427	.09057	
Risc TIMI de sângerări majore la 12 luni	1	38	.6476	.61875	.10037	0.051
	0	46	.4426	.30485	.04495	
Zile internare	1	50	8.12	11.078	1.567	0.279
	0	50	6.38	2.249	0.318	

În Tabelul 12 sunt analizate comparativ, în variabile continue, diverse date legate de parametrii biologici, scoruri de extensie a bolii coronariene, a riscului operator, scoruri de prognostic post sindrom coronarian acut și scoruri care estimează riscul de sângerare.

Tabel 15: Analiză prin regresie logistică multivariată a variabilelor independente pentru MACCE 360 zile								
Parametru	B	S.E.	Wald	df	Val. P	95% C.I. for EXP(B)		
						Exp(B)	Lower	Upper
Infectie cu HIV	0.952	572	2.773	1	0.096	2.591	0.845	7.947
Fumat	-0.080	0.618	0.017	1	0.897	0.923	0.275	3.098
Diabet zaharat	1.368	0.560	5.966	1	0.015	3.927	1.310	11.772
Leziune responsabilă	-0.059	0.256	0.052	1	0.819	0.943	0.571	1.558
Tip de SCA	-0.198	0.296	0.447	1	0.504	0.821	0.460	1.465
Macrocitoza	0.252	0.571	0.195	1	0.659	1.286	0.420	3.939
Constant	-1.333	0.863	2.385	1	0.122	0.264		

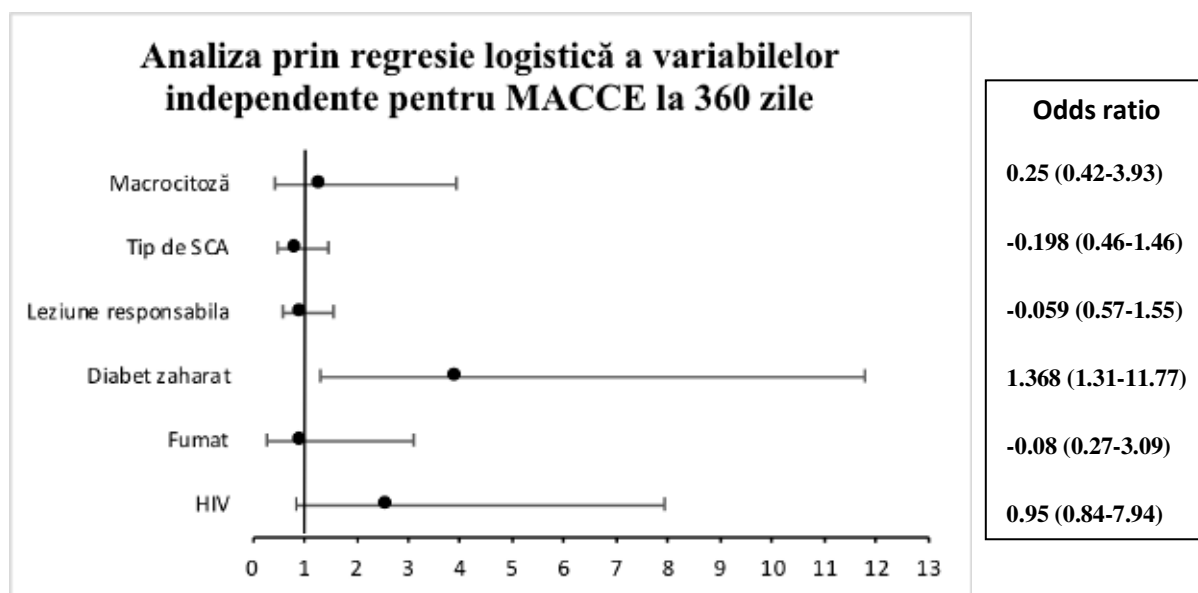


Figura 47: Analiza prin regresie logistică a variabilelor independente pentru MACCE la 360 de zile

În urma unei analize prin regresie logistică multivariată am evaluat efectul anumiților potențiali predictorii asupra evenimentelor adverse cardiovasculare majore la 360 de zile.

Efectul dependent de fumat, leziune responsabilă, tip de sindrom coronarian acut (STEMI, NSTEMI, AI), macrocitoză nu a fost semnificativ statistic pentru MACCE la 360 de zile (Tabel 15). Se observă un efect semnificativ statistic al diabetului zaharat asupra MACCE la 360 de zile (OR 3.927, 95% CI 1.310-11.772, $p=0.015$) și o tendință pentru același fapt la pacienții cu infecție cu HIV (OR 2.591, 95% CI 0.845-7.947) (Figura 47).

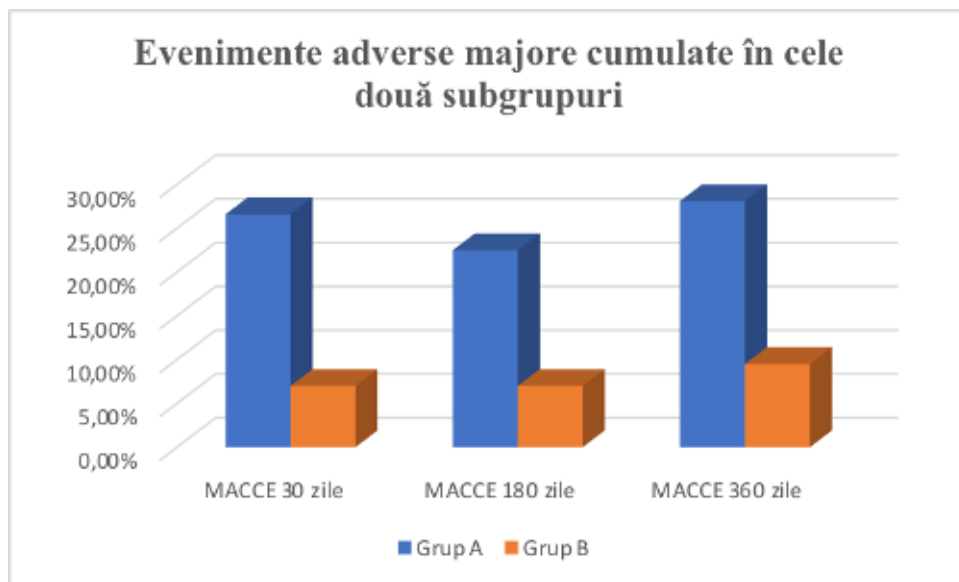


Figura 48: Evenimente adverse majore cardiovasculare cumulate în cele două grupuri

Au fost comparate ratele evenimentelor adverse cardiovasculare majore (eveniment ischemic coronarian, internare pentru insuficiență cardiacă, deces de cauză cardiovasculară ori accident vascular cerebral) la 30, 180 și respectiv 360 de zile. Cuantificate separat, deși numeric există diferențe între cele două grupuri, în grupul A regăsindu-se mai multe MACCE indiferent de perioadă sau tip de eveniment, semnificația a fost atinsă doar în cazul ratei de internare pentru insuficiență cardiacă la 30 de zile ($p=0.045$). În grupul A au fost înregistrate mai multe MACCE decât în grupul B la 30 zile (26.6% vs. 7%, $p=0.012$), la 180 de zile (22.5% vs. 7%, $p=0.044$), respectiv la 360 de zile (25% vs. 6.9%, $p=0.029$).

2.5 Discuții

2.6 Concluzii

Studiul de față a analizat particularitățile cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție cu HIV. Pacienții din studiul nostru au avut prevalența factorilor tradiționali de risc cardiovascular mai mică, sindromul coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST ca diagnostic predominant, afectare coronariană mai importantă și mortalitate intraspitalicească mai mare. Evenimentele adverse cardiovasculare majore la 1 lună, 6 luni și 1 an au fost mai frecvente la PLWH față de pacienții HIV negativi.

3. Studiul II – Impactul statusului imun asupra evoluției și prognosticului pacienților cu sindrom coronarian acut și infecție cu virusul imunodeficienței umane

3.1 Introducere

3.2 Ipoteza de lucru și obiective specifice

3.3 Material și metodă

Acest studiu cuprinde întreg lotul de pacienți cu infecție cu virusul imunodeficienței umane și sindrom coronarian acut. Numărul total de 50 de pacienți a fost împărțit în două grupuri funcție de nadir-ul limfocitelor CD4+. Având în vedere lipsa datelor legate de numărul de limfocite CD4+ la 4 pacienți, aceștia au fost excluși, fiind analizați în total 46 de pacienți. Astfel, grupul A este format din pacienți cu nadir CD4+ ≤ 200 celule/mm³ (nr. 27), iar grupul B din pacienți cu nadir CD4+ > 200 celule/mm³ (nr. 19). Ambele grupuri cuprind pacienți internați în principalele clinici de cardiologie și boli infecțioase din București și Constanța.

3.4 Rezultate

Analiza comparativă a factorilor de risc cardiovascular în cele două grupuri nu a remarcat diferențe semnificative. Sexul masculin a fost relativ egal distribuit în cele două grupuri (92.6% vs. 94.7%, $p=0.774$). În afara hipertensiunii arteriale, care a fost mai frecventă la pacienții din grupul A (65.4% vs. 57.9%, $p=0.608$), prevalența celorlalți factori de risc analizați a fost mai mică la aceștia, diferențe nesemnificative statistic. Din punct de vedere clinic, s-a constatat o diferență procentuală importantă a pacienților care s-au prezentat cu forme atipice de angină (28% în grupul A vs. 16.7% în grupul B), fără a atinge însă semnificația statistică (Tabel 16). Din punct de vedere biologic au fost analizați următorii markeri: hemoglobina, volumul eritrocitar mediu, rata filtrării glomerulare (CKD-EPI), sodemia și potasemia, markerii de necroză miocardică. Deși anemia este mai frecventă în grupul A, macrocitoza a fost mult mai prevalentă în grupul B, diferență procentuală de aproape 20%, nesemnificativă din punct de vedere statistic (Tabel 18).

Tabel 16: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabile discrete în cele două grupuri din punct de vedere al factorilor de risc cardiovascular, antecedentelor patologice și parametrilor clinici și biologici			
	Grup A	Grup B	p
Sex masculin, n %	25 (92.6%)	18 (94.7%)	0.774
Fumat, n %	16 (61.5%)	12 (63.2%)	0.911
HTA, n %	17 (65.4%)	11 (57.9%)	0.608
Dislipidemie, n %	20 (76.9%)	15 (78.9%)	0.871
Diabet zaharat, n %	4 (15.4%)	5 (26.3%)	0.365
Obezitate, n %	1 (3.8%)	3 (15.8%)	0.164
APP coronariene, n %	8 (29.6%)	6 (31.6%)	0.887
Angină atipică, n %	7 (28%)	3 (16.7%)	0.480
Macrocitoză, n %	9 (33.3%)	10 (52.6%)	0.233

Au fost analizate comparativ cele două grupuri, din punctul de vedere al diferențelor statistice ale tipului de sindrom coronarian acut și ale afectării coronariene, nefiind constatate diferențe semnificativ statistic (Tabel 17). Diferență semnificativă statistic s-a remarcat în aprecierea complexității bolii coronariene prin scorul SYNTAX I (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and coronary artery bypass surgery). Așadar, peste 40% din pacienții din grupul A au avut scor SYNTAX I ≥ 23 de puncte, iar toți pacienții din grupul B au avut scor SYNTAX < 23 de puncte ($p=0.013$) (Tabel 18).

Tabel 17: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabile discrete în cele două grupuri din punct de vedere al sindromului coronarian acut și al afectării coronariene			
	Grup A	Grup B	p value
STEMI, n %	11 (40.7%)	8 (42.1%)	0.914
NSTEMI, n %	6 (22.3%)	5 (26.3%)	

AI, n %	10 (37%)	6 (31.6%)	
Leziune responsabilă IVA , n %	10 (43.5%)	9 (56.2%)	0.504
Leziune responsabilă ACX , n %	3 (13%)	4 (25%)	
Leziune responsabilă ACD , n %	5 (21.7%)	2 (12.5%)	
Leziune responsabilă TCS , n %	2 (8.7%)	0 (0%)	
Fără leziune responsabilă identificată, n %	3 (13%)	1 (6.2%)	
Afectare uniconoriană , n %	10 (45.4%)	5 (33.33%)	0.704
Afectare biconoriană , n %	5 (27.73%)	5 (33.33%)	
Afectare tricoronariană , n %	7 (31.18%)	5 (33.33%)	
SYNTAX I ≥ 23 p, n %	9 (40.9%)	0 (0%)	0.013

IVA – artera interventriculară anterioară; ACX – artera circumflexă ACD - artera coronară dreaptă; TCS – trunchi comun de coronară stângă; SYNTAX I score - SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and coronary artery by-pass surgery score.

Au fost analizate două scoruri de risc, unul care apreciază riscul trombotic „DAPT” și unul riscul de sângerari „PRECISE-DAPT”, în variabile discrete (Tabel 18). Scor DAPT crescut (2 puncte) a fost prezent la 29.41% dintre pacienții din grupul A și la 20% dintre pacienții din grupul B, diferență ne semnificativă din punct de vedere statistic. Pacienții din grupul A au avut rate mai mari ale scorului PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte față de pacienții din grupul B (30% vs. 5.88%), diferență ce s-a apropiat de semnificația statistică ($p=0.061$).

Tabel 18: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabilele discrete în cele două grupuri din punct de vedere al scorurilor de risc pentru evenimente trombotice și hemoragice			
	Grup A	Grup B	P
DAPT crescut (≥ 2 puncte), n %	5 (29.41%)	3 (20%)	0.539
PRECISE-DAPT ≥ 25p, n %	6 (30%)	1 (5.88%)	0.061

Au fost analizate evoluția și prognosticul în cele două grupuri. S-a constatat o mortalitate intraspitalicească mai mare la pacienții din grupul A (14.81%) față de pacienții

din grupul B (5.26%), însă fără semnificație statistică. Cât privește evenimentele cardiovasculare majore (recurența sindromului coronarian acut, internare pentru insuficiență cardiacă, deces de cauză cardiovasculară ori accident vascular cerebral), nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în urmărirea la 30 de zile pentru fiecare MACCE în parte, dar nici pentru MACCE cumulate. În urmărirea la 6 luni s-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri adunând toate evenimentele adverse majore cardiovasculare. Astfel, pacienții din grupul A au avut rate mai mici (4.76%) a MACCE cumulate față de grupul B (42.1%), diferență semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.004$). În urmărirea la 12 luni nu s-au constatat diferențe semnificative nici în ceea ce privește recurențele ischemice coronariene și nici decesele de cauză cardiovasculară, iar numărul de MACCE cumulate a fost aproximativ egal 23.52% vs. 26.66%.

Tabel 19: Analiza diferențelor statistice descriptive bazale pentru variabile discrete în cele două grupuri din punct de vedere al evoluției și prognosticului

	Grup A	Grup B	P
MACCE cumulate la 30 zile, n %	6 (26.08%)	2 (11.11%)	0.229
MACCE cumulate la 180 zile, n %	1 (4.76%)	8 (42.1%)	0.004
MACCE cumulate la 360 zile, n %	4 (23.52%)	4 (26.66%)	0.837

Tabel 20: Statistica de grup a datelor descriptive bazale reprezentate de variabile continue

Variabilă	CD4+ nadir ≤ 200 celule/mm ³	Număr	Medie	Deviația std	Eroarea med. std	Valoare p
Vârsta	1	27	50.00	12.676	2.440	.849
	0	19	49.32	10.822	2.483	
CD4+ la momentul SCA (celule/mm ³)	1	27	476.74	242.531	46.675	.001
	0	19	805.74	384.344	88.175	
Hb (g/dl)	1	27	13.9000	2.02123	.38899	.254
	0	18	14.5600	1.62463	.38293	
VEM (fl)	1	27	94.6481	11.25920	2.16683	.454

	0	18	97.0150	8.63796	2.03599	
Clearance creatinină (CKD-EPI) (ml/min/m²)	1	27	77.796	32.6624	6.2859	.059
	0	18	97.083	32.5647	7.6756	
Scor SYNTAX I (puncte)	1	22	17.068	13.3865	2.8540	.022
	0	13	7.731	5.0275	1.3944	
Scor SYNTAX II PCI (puncte)	1	22	31.432	20.6306	4.3985	.046
	0	13	18.977	7.9748	2.2118	
PCI 4-year mortality (%)	1	22	18.618	25.0906	5.3493	.036
	0	13	3.254	2.0915	.5801	
Scor SYNTAX II CABG (puncte)	1	22	19.818	17.2018	3.6674	.194
	0	13	13.046	8.2357	2.2842	
CABG 4-year mortality (%)	1	22	8.032	16.4931	3.5163	.194
	0	13	2.015	1.3915	.3859	
Scor EuroScore II (%)	1	22	3.829545 4	4.90512606 2	1.0457763	.056
	0	13	1.100769 2	.784383638 4	.21754887	
Scor GRACE (puncte)	1	15	84.67	36.203	9.348	.492
	0	9	74.22	34.003	11.334	
PRECISE-DAPT	1	22	18.00	13.956	2.975	.037
	0	15	9.73	5.548	1.433	
Risc TIMI de sângerări majore și minore la 12 luni	1	22	1.6536	1.51422	.32283	.016
	0	15	.6467	.32264	.08330	
Risc TIMI de sângerări majore la 12 luni	1	22	.8659	.73168	.15600	.013
	0	15	.3573	.17119	.04420	

La analiza prin regresie logistică multivariată a variabilelor independente pentru evenimentele adverse cardiovasculare majore la 360 de zile nu s-au remarcat efecte semnificative din punct de vedere statistic (Tabel 22). Putem observa însă că pacienții cu diabet zaharat OR 2.070 (95% CI 0.888-70.661, $p=0.064$) și macrocitoză OR 1.309 (0.787-17.407, $p=0.098$) au o tendință mai mare în a dezvolta evenimente adverse cardiovasculare majore la 360 de zile (Figura 51).

Tabel 22: Analiză de regresie logistică multivariată pentru MACCE 360 zile								
Parametru	B	S.E.	Wald	df	Val. P	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Fumat	-0.358	0.864	0.173	1	0.678	0.699	0.129	3.790
Diabet zaharat	2.070	1.117	3.435	1	0.064	7.921	0.888	70.661
Leziune responsabilă	0.113	0.378	0.089	1	0.765	1.119	0.534	2.347
Tip de SCA	-0.627	0.414	2.296	1	0.130	0.534	0.238	1.202
Macrocitoza	1.309	0.790	2.744	1	0.098	3.701	0.787	17.407

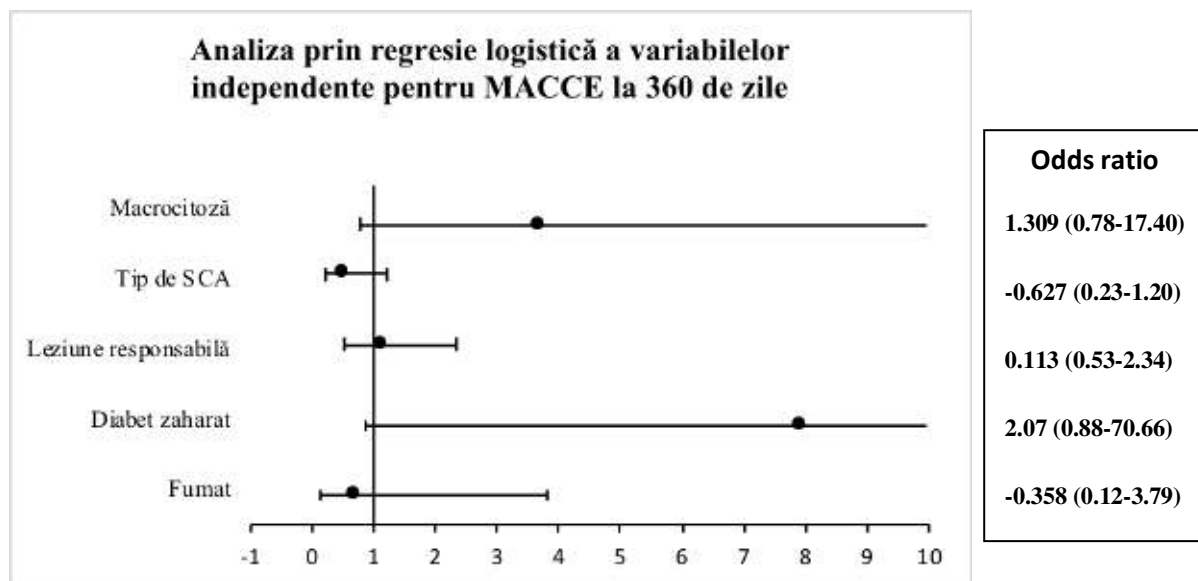


Figura 51: Analiza prin regresie logistică a variabilelor independente pentru MACCE la 360 de zile

3.5 Discuții

3.6 Concluzii

Persoanele ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane cu status imun afectat (nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³) au boală coronariană mai complexă, risc operator mai crescut și risc mai mare de sângerări majore și minore la un an. Rata mortalității intraspitalicești e mai mare la PLWH cu nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³, pe termen mediu prognosticul pare a fi mai sever la cei cu nadir $CD4+ > 200$ celule/mm³, iar pe termen lung numărul de evenimente adverse cardiovasculare majore pare a fi echilibrat.

5. Discuții generale

Studiile realizate sunt observaționale, longitudinale, multicentrice, caz-martor, de tip retrospectiv. Au fost analizate 50 de persoane ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (PLWH) care au dezvoltat sindrom coronarian acut (SCA). În primul studiu, acești pacienți au fost comparați cu un grup martor de 50 de pacienți cu sindrom coronarian acut, fără infecție HIV documentată, grup omogen din punctul de vedere al vârstei și sexului. Al doilea studiu a analizat impactul statusului imun asupra pacienților cu HIV și sindrom coronarian acut, împărțindu-se întreg lotul în două subgrupuri funcție de nadirul limfocitelor CD4+.

Cât privește factorii de risc cardiovascular tradiționali, cele mai multe studii arată că PLWH au o prevalență mai mare a acestora, comparativ cu populația generală. Datele sunt variate în ceea ce privește profilul de risc la PLWH ce au dezvoltat sindrom coronarian acut. În studiul nostru, PLWH și SCA au prevalența factorilor de risc mai mică decât în grupul martor (fumat 64% vs. 86%, hipertensiune arterială 60% vs. 64%, dislipidemie 74% vs. 76%, diabet zaharat 18% vs. 24%, obezitate 8% vs. 34%), diferențe semnificative statistic doar în analiza fumatului ($p=0.011$) și a obezității ($p=0.003$). Studiul multicentric CUORE (12) a raportat o prevalență semnificativ mai mică a hipertensiunii arteriale, hiperlipemiei și diabetului zaharat la PLWH cu SCA. Conform rezultatelor studiului nostru și comparând cu literatura de specialitate, PLWH și SCA au o prevalență mai mică a unor factorilor de risc tradiționali (dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate), față de pacienții cu sindrom coronarian acut fără infecție cu HIV documentată. Analizând FRCV tradiționali funcție de statusul imun, nu s-au găsit diferențe semnificative statistic între pacienții cu nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³ și cei cu nadir $CD4 > 200$ celule/mm³ (fumat 61.5% vs. 63.2%, HTA 65.4% vs. 57.9%, dislipidemie 76.8% vs 78.9%, DZ 15.4% vs. 26.3%, obezitate 3.8% vs. 15.8%).

Simptomatologia PLWH în SCA poate fi de multe ori nespecifică, așa cum se întâmplă la alți pacienți cu boli cronice precum diabetul zaharat sau boala cronică de rinichi (13,14). Studiul I a arătat că angina atipică (sau echivalența de angină) este de 10 ori mai frecventă la PLWH decât la grupul martor. Este posibil ca statusul imun să aibă o contribuție, rezultatele studiului II arătând că pacienții cu nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³ au mai frecvent

forme de prezentare atipice pentru sindrom coronarian acut (28% vs. 16.7%), chiar dacă diferențele nu au fost semnificative statistic.

Analiza profilului biologic (hemoglobina, volumul eritrocitar mediu, valorile creatininei și clearance-ul la creatinină, electroliți, profil lipidic, markeri de necroză miocardică CK, CKMB) la pacienții din primul studiu, a arătat diferențe semnificative în analiza variabilelor continue ale volumului eritrocitar mediu, clearance-ului creatininei, colesterolemiei totale și valorilor serice maxime de creatin kinază totală și fracțiunea MB a acesteia. Se cunoaște faptul că macrocitoza este mai frecventă în rândul PLWH, având ca posibil substrat expunerea la zidovudină sau stavudină (15). În studiul I, valorile VEM au fost semnificativ mai mari în rândul PLWH față de grupul martor, (95.32 fl [SD 9.92] vs. 89.19 fl [SD 9.33]). Nu au fost găsite date referitoare la impactul macrocitozei la PLWH cu SCA. Cât privește analiza biomarkerilor uzuali la pacienții din al doilea studiu, nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic decât în prevalența hiperpotasemiei. Deloc surprinzător, pacienții cu nadir $CD4^+ < 200$ celule/mm³ au avut valori semnificativ mai mici ale numărului de celule $CD4^+$ la diagnosticul de sindrom coronarian acut (474.74 celule/mm³ [SD 242.53] vs. 805.74 celule/mm³ [SD 384.35], $p=0.001$).

Tipul de sindrom coronarian acut la internare diferă foarte mult în cele două grupuri din studiul I. Sindromul coronarian acut cu supradenivelare persistentă de segment ST (SCA-STE) a avut o prevalență semnificativ mai mică la PLWH față de grupul martor (42% vs. 74%, $p=0.012$). Literatura raportează rezultate contradictorii în acest sens. Sunt studii care arată o prevalență mai mare a SCA-STE la PLWH (59.1% vs. 23.5%, $p<0.001$) (14) și alte studii care raportează o rată mică a SCA-STE la acești pacienți față de martorii HIV negativi, fără a atinge semnificația statistică – 49% vs. 56%, $p=0.49$ (5); 54% vs. 62.5%, $p=0.53$ (16). În studiul II, pacienții au avut prevalențe aproximativ egale a tipurilor de SCA.

Au fost analizate leziunile coronariene responsabile de evenimentul coronarian acut și leziunile coronariene restante și nu s-au obiectivat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în niciunul din cele două studii. Pentru a evalua extensia bolii coronariene a fost calculat scorul SYNTAX, atât în variabile continue cât și în variabile discrete (cut-off ≥ 23 puncte). Având în vedere că rezultatele primului studiu arată valori semnificativ mai

mari ale scorului SYNTAX I la PLWH (24.3% vs. 4.4%, $p=0.019$ și 13.45 [SD 11.82] puncte vs. 7.86 [SD 9.78] puncte, $p=0.022$) și rezultatele celui de-al doilea studiu că PLWH cu nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³ au valori semnificativ mai mari ale aceluiași scor (40.9% vs. 0%, $p=0.013$ și 17.06 [SD 13.38] vs. 7.73 [SD 5.02], $p=0.022$), putem afirma că boala coronariană este mai extinsă la PLWH și SCA comparativ cu pacienții fără infecție HIV, dar mai ales la PLWH cu nadir $CD4+ \leq 200$ celule/mm³.

În ambele studii au fost calculate scoruri de prognostic, dar și risc de trombotic și de hemoragic. Cât privește prognosticul evaluat prin scorul GRACE, în primul studiu valorile acestuia au fost semnificativ mai mari în grupul de studiu comparativ cu martorii (80.54 puncte [SD 34.65], față de grupul martor 55.33 puncte [SD 33.84] puncte, $p=0.029$). Comparând datele cu literatura, două studii asemănătoare au arătat contrariu și anume că PLWH au valori mai mici ale scorului GRACE față de martori (5,10). Diferențele numerice raportate în aceste două studii citate nu au atins semnificația statistică. În studiul II, valorile scorului GRACE nu diferă semnificativ între cele două subgrupuri (84.67 puncte [SD 36.20] vs. 74.22 puncte [SD 34], $p=0.492$). Scorul de risc TIMI ce prezice mortalitatea la 30 de zile post SCA-STE a fost semnificativ diferit în studiul I. Astfel, PLWH au avut scor mai mare decât pacienții fără infecție cu HIV (8.76 puncte [SD 8.29] vs. 4.22 puncte [SD 4.51], $p=0.009$), însă diferențele nu au fost semnificative statistic între subgrupurile de pacienți analizate în studiul II (9.70 puncte [SD 9.93] vs. 7.06 puncte [SD 6.65], $p=0.519$).

Pentru a aprecia riscul trombotic și a stabili oportunitatea dublei antiagregări plachetare dincolo de primul an, după un sindrom coronarian acut, a fost calculat scorul DAPT, care nu a arătat diferențe semnificative statistic între subgrupurile de pacienți dintre cele două studii. Riscul hemoragic calculat prin scorul PRECISE-DAPT a fost mai mare la PLWH și SCA față de martorii din primul studiu, atât în variabile discrete unde s-a ales drept cut-off valoarea de ≥ 25 puncte (18.4% vs. 4.35%, $p=0.037$), cât și în analiza variabilelor continue ale valorilor scorului TIMI derivat din PRECISE-DAPT, ce prezice riscul de sângerări majore și minore la 12 luni (1.22% [SD 1.26] vs. 0.78% [SD 0.61], $p=0.041$). La pacienții din studiul II s-au evidențiat diferențe ce se apropie de semnificația statistică în analiza variabilelor discrete a PRECISE-DAPT (30% vs. 5.88%, $p=0.061$). Analiza variabilelor continue a scorului PRECISE-DAPT (18 puncte [SD 13.95] vs. 9.73 puncte [SD

5.54], $p=0.037$) și a scorului TIMI a arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic al sângerărilor majore și minore la 12 luni (1.65% [SD 1.51] vs. 0.64% [SD 0.32], $p=0.016$). Nu au fost găsite studii comparative care să analizeze aceste scoruri de risc tipul de pacienți incluși în lotul nostru.

În ambele studii, urmărirea evoluției pacienților pe termen scurt, mediu și lung a constituit un obiectiv principal. S-au consemnat decesele intraspitalicești și evenimentele adverse majore cardiovasculare (MACCE) la 30, 180 și 360 de zile, analizându-se prin regresie logistică variabilele independente (infecția cu HIV, fumat, diabet zaharat, leziune responsabilă, tipul de sindrom coronarian acut, macroitoza) pentru aceste evenimente. În primul studiu, mortalitatea intraspitalicească din internările analizate, a atins rata de 10% față de 0% din grupul martor ($p=0.056$) (17). PLWH și SCA au avut semnificativ mai multe MACCE cumulate decât grupul martor: la 30 de zile (26.6% vs. 7%, $p=0.021$), la 180 de zile (22.5% vs. 7%, $p=0.044$), respectiv 360 de zile (25% vs. 6.9%, $p=0.029$). Literatura raportează rezultate diferite din acest punct de vedere, anumite studii arătând că riscul intraspitalicesc al MACCE la PLWH este similar pacienților HIV negativi, însă riscul de recurență a evenimentelor ischemice și rata de reinternări pentru decompensări ale insuficienței cardiace, după un episod de sindrom coronarian, este mai mare la persoanele ce trăiesc cu HIV (10). Alte studii au arătat că nu există diferențe între PLWH și SCA și martori, în ceea ce privește apariția angorului postinfarct (14), mortalitatea la 30 de zile (14), MACCE la 12 luni (5) sau supraviețuirea la 20 de luni (18). Dintre potențialii predictorii independenți analizați pentru MACCE la 30 de zile și la 360 de zile s-a remarcat un efect semnificativ statistic al diabetului zaharat asupra MACCE la 360 de zile (OR 3.927, 95% CI 1.310-11.772, $p=0.015$) și o tendință pentru același fapt la pacienții cu infecție cu HIV (OR 2.591, 95% CI 0.845-7.947). În al doilea studiu s-a pus în evidență o rată mai mare a mortalității intraspitalicești la pacienții cu nadir $CD4^+ \leq 200$ celule/mm³ față de grupul martor (14.81% vs. 5.26%), diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic. Deși la 30 de zile postexternare s-au înregistrat mai multe MACCE cumulate (26.08% vs. 11.11%), respectiv rate mai mari de recurențe ale SCA (8.69% vs. 5.55%), de internări pentru insuficiență cardiacă (8.69% vs. 5.55%), de decese de cauză cardiovasculară (4.34% vs. 0%), aceste diferențe sunt fără semnificație statistică. Analiza MACCE la 180 de zile a arătat rezultate surprinzătoare și anume: recurențe ale SCA mai puține la pacienții cu nadir $CD4^+ \leq$

200 celule/mm³ (4.8% vs. 21.1%), internări mai puține pentru insuficiență cardiacă (0% vs. 15.8%), mai puține decese de cauză cardiovasculară (0% vs. 4.8%), diferențe fără semnificație statistică. Sumând toate MACCE la 180 de zile și analizând comparativ variabilele discrete, se remarcă diferență semnificativă statistic (4.76% vs. 42.1%, $p=0.004$). Nu am putut găsi o explicație pentru acest lucru. Urmărind mai departe evoluția acestor pacienți, la 360 de zile, s-au înregistrat rate aproximativ egale de MACCE cumulate (23.52% vs. 26.66%), dar și rate asemănătoare ale fiecărui eveniment advers în parte. Dintre potențialii predictorii independenți analizați în regresie logistică pentru MACCE la 30 de zile și 360 de zile, niciunul dintre cei aleși nu au avut efect semnificativ statistic. Literatura actuală arată că singurul predictor independent pentru recurența sindromului coronarian este infecția cu HIV per se și nu alți parametri analizați precum nadir CD4+, încărcătura virală, raportul CD4/CD8 sau durata infecției cu HIV (10,19).

6. Concluzii generale

1. La 40 de ani de la apariție, infecția cu HIV și SIDA, reprezintă și astăzi o provocare permanentă pentru toate specialitățile medicale.
2. Afectarea cardiacă reprezintă un capitol foarte important al patologiei asociate persoanelor ce trăiesc cu virusul imunodeficienței umane, motiv pentru care am efectuat această cercetare, demonstrând că medicul cardiolog trebuie să fie membru al echipei multidisciplinare, care să asigure asistența optimă a acestor pacienți.
3. Studiul I a evidențiat faptul că PLWH ce au dezvoltat sindrom coronarian acut, au o prevalență mai mică a factorilor de risc cardiovascular tradiționali precum fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, față de grupul martor.
4. Acești pacienți au mai frecvent forme de prezentare clinică atipică pentru sindromul coronarian acut, iar diagnosticul predominant la PLWH este sindromul coronarian acut fără supradenivelare persistentă de segment ST.
5. Comparativ cu lotul martor, PLWH au boală coronariană mai extinsă, apreciată prin scorul SYNTAX. Scorurile specifice de risc și prognostic pentru sindromul coronarian acut, GRACE și TIMI, au fost semnificativ mai mari la PLWH.
6. Mortalitatea intraspitalicească post sindrom coronarian acut a fost mai mare la PLWH, aceștia având semnificativ mai multe evenimente adverse majore cardiovasculare la 30, 180, respectiv 360 de zile.
7. Analiza corelației dintre statusul imun al pacienților și profilul de risc cardiovascular (studiul al doilea), a arătat că nadirul limfocitelor CD4+ nu influențează profilul de risc cardiovascular și nici parametrii biologici uzuali la PLWH ce au dezvoltat sindrom coronarian acut.
8. PLWH cu status imun afectat au boală coronariană mai complexă, risc operator mai crescut și risc mai mare de sângerări majore și minore la un an.

9. Rata mortalității intraspitalicești e mai mare la PLWH cu nadir $CD4^+ \leq 200$ celule/mm³, pe termen mediu prognosticul pare a fi mai sever la cei cu nadir $CD4^+ > 200$ celule/mm³, iar pe termen lung numărul de evenimente adverse cardiovasculare majore pare a fi similar în cele două grupuri.
10. Cele două studii relevă necesitatea ca specialistul cardiolog să participe încă de la evaluarea inițială a PLWH, stabilind riscurile potențiale, conduita de urmat și mai ales programul de monitorizare.

7. Originalitatea tezei

Plecând de la premisa că boala coronariană devine cea mai importantă afecțiune cardiovasculară la PLWH în țările dezvoltate (20) și că literatura medicală internațională oferă puține date cu rezultate variate în privința caracteristicilor PLWH ce dezvoltă sindrom coronarian acut, am ales ca principala țintă a cercetării intersecția acestor patologii, infecția cu HIV și sindromul coronarian acut.

A fost desfășurat un studiu multicentric de cohortă, caz-martor, retrospectiv, observațional, longitudinal din care au derivat două studii ce au analizat particularitățile clinice, biologice, imagistice, scoruri de risc, prognosticul pe termen scurt, mediu și lung și influența unor variabile independente la pacienții cu sindrom coronarian acut și infecție HIV. Mai mult, în substudiul II am analizat și impactul statusului imun asupra evoluției și prognosticului acestor pacienți. Unul dintre punctele forte ale acestui studiu a fost cuantificarea leziunilor coronariene prin scoruri specifice (SYNTAX), arătând că PLWH cu sindrom coronarian acut au afectare coronariană mai extinsă decât pacienții cu sindrom coronarian acut fără infecție HIV documentată, statusul imun evaluat prin nadir-ul limfocitelor CD4+ având contribuție aparte în dezvoltarea leziunilor coronariene. Rezultatele acestui studiu deschid noi căi în evaluarea riscului PLWH, a screeningului cardiovascular, a prevenției primare, a evidențierii disfuncției subclinice cardiace pentru stabilirea oportunității administrării medicației cardioprotectoare.

Din informațiile disponibile până la acest moment, lucrarea de față este singura din România care abordează acest subiect, la nivel internațional existând studii de acest gen pe cohorte mici de pacienți. Publicarea cazului diagnosticat cu "aorta de porțelan", afecțiune rară, a creat un interes deosebit în rândul specialiștilor, primind o serie de invitații de a prezenta sau modera sesiuni tematice în manifestări internaționale de mare amploare.

LISTĂ DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Bajdechi M**, Gurghean A, Bataila V, Scafa-Udriste A, Radoi R, Oprea AC, Marinescu A, Ion S, Chioncel V, Nicula A, Anastasiou A, Bajdechi GE, Savulescu-Fiedler I, Dumitru IM, Rugina S. Cardiovascular Risk Factors, Angiographical Features and Short-Term Prognosis of Acute Coronary Syndrome in People Living with Human Immunodeficiency Virus: Results of a Retrospective Observational Multicentric Romanian Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 24;13(9):1526. Doi: 10.3390/diagnostics13091526. PMID: 37174918; PMCID: PMC10177561 (Web Of Science, **IF 3.992**).
2. **Bajdechi M**, Scafa-Udriste A, Ploscaru V, Calmac L, Bajeu T, Gurghean A, Rugina S. Porcelain Aorta in a Young Person Living with HIV Who Presented With Angina. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 13;12(12):3147. Doi: 10.3390/diagnostics12123147. PMID: 33553155; PMCID: PMC9776980 (Web Of Science, **IF 3.992**).
3. **Bajdechi M**, Mihai C, Scafa-Udriste A, Cherry A, Zamfir D, Dumitru I, Cernat R, Rugina S. Severe Coronary Artery Disease in a Person Living with HIV. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 10;57(6):595. doi: 10.3390/medicina57060595. PMID: 34200527; PMCID: PMC8229972 (Web Of Science, **IF 2.948**).
4. **Bajdechi M**, Gurghean A, Mateescu I, Zekra L, Rugina S. Coronary Artery Disease in People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Internal Medicine*, 2022, 19 (2), 71-75 (BDI, Index Copernicus)
5. **Bajdechi M**, Micu CE, Rugina S, Stoian GE, Gurghean A. Metabolic Syndrome and Myocardial Involvement in HIV-Infected Patients. *Internal Medicine*, 2019, 16.3: 37-45 (BDI, Index Copernicus).
6. Zekra L, Dumitru ID, **Bajdechi M**, Rugina S. Cardiovascular Risk Assessment in HIV-Infected Patients. *ARS Medica Tommitana*, 26.1: 5-9 (BDI, Index Copernicus).
7. **Bajdechi M**, Dumitru IM, Gurghean A, Zekra L, Rugina S. Sindromul coronarian acut la persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane. *PATOLOGIA INFECȚIOASĂ ÎN PANDEMIE, BOLI INFECȚIOASE, VIAȚA MEDICALĂ*, Ed. MEDICHUB MEDIA, București, 2022.

BIBLIOGRAFIE

1. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living with HIV: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A V., et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;
3. Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D, et al. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med*. 2003;
4. Mehta NJ, Khan IA. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology*. 2003;
5. Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, Lang S, Lim P, Wahbi K, et al. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: Characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J*. 2011;
6. R.K. M. Cardiac Emergencies in Patients with HIV. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2010.
7. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, et al. Clinical Features of Acute Coronary Syndromes in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation*. 2004;
8. Raphael Robert, Yves Cottin, Valerie Potard, Murielle Mary-Krause, Silvie Lang, Emmanuel Tieger FB. Coronary Angiographic Features and Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events in People Living With Human Immunodeficiency Virus Presenting With Acute Coronary Syndrome. 2022;(June):1–3.
9. Boccara F, Cohen A, Angelantonio E, Meuleman C, Ederhy S, Dufaitre G, et al. Coronary Artery Bypass Graft in HIV-Infected Patients: A Multicenter Case Control Study. *Curr HIV Res*. 2008;
10. Boccara F, Mary-Krause M, Potard V, Teiger E, Lang S, Hammoudi N, et al. Hiv infection and long-term residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2020;
11. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018;
12. Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C, Omedè P, d'Ettore G, Calcagno A, et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. *Atherosclerosis*. 2018;
13. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coronary*

Artery Disease. 2017.

14. Perelló R, Calvo M, Miró O, Castañeda M, Saubí N, Camón S, et al. Clinical presentation of acute coronary syndrome in HIV infected adults: A retrospective analysis of a prospectively collected cohort. Eur J Intern Med. 2011;
15. Genn É D, Sudre P, Anwar D, Saa Ĩ C, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. J Infect. 2000;
16. Uccello G, Mollace R, Stelitano M, Tavernese A, Muscoli S, Di Luozzo M, et al. Clinical and angiographical features of first episode of acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. HIV Res Clin Pract. 2021;
17. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: A meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. Eur Heart J. 2012;
18. Boccara F, Teiger E, Cohen A, Ederhy S, Janower S, Odi G, et al. Percutaneous coronary intervention in HIV infected patients: Immediate results and long term prognosis. Heart. 2006;
19. Marcus JL, Hurley LB, Prasad A, Zaroff J, Klein DB, Horberg MA, et al. Recurrence after hospitalization for acute coronary syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected individuals. HIV Med. 2019;
20. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: Time for a better understanding. Journal of the American College of Cardiology. 2013.