

ARTICOLE DE SINTEZĂ

CZU: 616.132.2-005-092

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.08>FIZIOPATOLOGIA DEREGLĂRII MICROCIRCULAȚIEI
CORONARIENE

Mihaela MUNTEANU, doctor în științe medicale

ISMP Institutul de Cardiologie

*micaela.ivanov@gmail.com***Rezumat.**

Dereglarea microcirculației coronariene (DMC) desemnează un ansamblu de modificări funcționale și structurale care reduc fluxul sangvin în rețeaua arteriolecapilare a miocardului. Tabloul fiziopatologic este dominat de: (1) deficitul coronarodilatator, (2) hipervasoconstricția microvasculară și (3) microtrombozele difuze. DMC apare atât ca precondiție ischemică, cât și ca repercusiune postrevascularizare în STEMI/NSTEMI, explică ischemia/angina în cazul unei obstrucții a arterelor epicardice <50% (INOCA/ANOCA, MINOCA) și agravează prognosticul în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție prezervată, fibrilația atrială și moartea subită. Scopul lucrării este de a evidenția mecanismele centrale – disfuncția endotelială cu deficit de NO, remodelarea hipertrofică a mediei musculare, activarea Rhokinazei și dezechilibrul tromboinflamator – și de a sublinia particularitățile lor în diferite fenotipuri clinice. Înțelegerea acestor axe patogenetice deschide perspectiva unui algoritm diagnostic bazat pe teste invazive funcționale (FFR, IMR, probe cu acetilcolină/adenozină) și pe un panou multimarker (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a) etc.), precum și a unor strategii terapeutice țintite.

Cuvinte cheie: dereglarea microcirculației coronariene; disfuncție endotelială; spasm microvascular; microtromboză; markeri prognostici.

Abstract. Pathophysiology of Coronary Microcirculation Dysfunction.

Coronary microcirculation dysfunction (CMD) comprises functional and structural alterations that impede blood flow through the arteriolarcapillary network of the heart. Three pathophysiological patterns have been recognised: (1) impaired microvascular vasodilation, (2) enhanced vasoconstrictor tone, and (3) diffuse microthrombosis. CMD acts both as an ischaemic substrate and as a consequence of reperfusion, being highly prevalent in STEMI/NSTEMI, explaining ischaemia/angina without epicardial obstruction (INOCA/ANOCA, MINOCA), and worsening outcomes in heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and sudden cardiac death. This review highlights core mechanisms – endothelial dysfunction with nitricoxide depletion, hypertrophic remodelling of resistance arterioles, Rhokinase upregulation, and thromboinflammatory imbalance – and details their expression across clinical phenotypes. A comprehensive understanding supports a diagnostic algorithm combining targeted invasive testing (FFR, IMR, acetylcholine/adenosine challenge) with a mult imarker panel (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a), etc.) and paves the way for personalised therapeutic strategies.

Keywords: coronary microcirculation dysfunction; endothelial dysfunction; microvascular spasm; microthrombosis; prognostic biomarkers.

Резюме. Патофизиология нарушения коронарной микроциркуляции.

Нарушение коронарной микроциркуляции (HKM) – это совокупность функциональноструктурных изменений, приводящих к снижению кровотока в артериолокапиллярном русле миокарда. Выделяют три паттерна: (1) снижение коронарной вазодилатации, (2) преобладание вазоконстрикции и (3) диффузные микротромбозы. HKM выступает как до и послеинфарктный патогенетический фактор при STEMI/NSTEMI, объясняет ишемию/ангину без стенозов эпикардиальных артерий (INOCA/ANOCA, MINOCA) и утяжеляет прогноз при сердечной недостаточности с сохранённой ФВ, фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти. Цель исследования – охарактеризовать ключевые механизмы (эндотелиальная дисфункция с дефицитом NO, гипертрофическое ремоделирование артериол, активация Rхокиназы, тромбовоспалительный дисбаланс) и их клинические особенности при разных фенотипах заболевания. Понимание этих звеньев обосновывает применение функциональных инвазивных тестов

(FFR, IMR, пробы с ацетилхолином/аденозином) в сочетании с мультимаркерной панелью (NO, ET1, GDF15, PCSK9, Lp(a) и др.) и открывает возможности для таргетной терапии.

Ключевые слова: нарушение коронарной микроциркуляции; эндотелиальная дисфункция; микровасоспазм; микротромбоз; прогностические маркёры.

Dereglarea microcirculației coronariene (DMC) consemnează în plan fiziopatologic reducerea vitezei volumetrice sangvine în bazinul microcirculator atât în condiții de suprasolicitări neuroendocrine și metabolice, cât și repaos fiziologic în raport cu necesitățile de moment în oxigen și nutrienți ale inimii, cauzată de perturbări funcționale și structurale [21]. Bazinul microcirculator derivă din artera epicardică (artera de conduită) de la nivelul arteriolelor coronariene (segmentul proximal cu diametrul 500-100 mkm) până la sistemul de capilare (segmentul distal cu diametrul <10 mkm) în profunzimea miocardului (fig.1).

Arteriolele coronariene asigură la cotă de 20-25% rezistența bazinului microcirculator și excelează prin controlul parasimpatic constitutiv privind tonusul

vascular bazal, astfel că reactivitatea endoteliu dependentă este caracteristica funcțională lor cheie. Arteriolele precapilare ($d < 100 \mu\text{m}$) se impun prin reglarea metabolică asigurată predilect de către adenzină și în parte de peroxidul de hidrogen, în special arteriolele cu calibr 100-40 mkm care asigură în medie 60% din rezistența totală coronariană, ceea ce indică asupra semnificației reactivității coronariene endoteliu independente, întrucât efectul coronarodilatator ale acestor factori metabolici se datorează mecanismului de hiperpolarizare a mediei musculare (fig. 2).

DMC include 3 paterne fiziopatologice: (1) reducerea coronarodilației; (2) excesul vasoconstrictor al factorilor naturali vasoconstrictori și (3) microtromboze difuze [2,3]. Deși diagnosticul

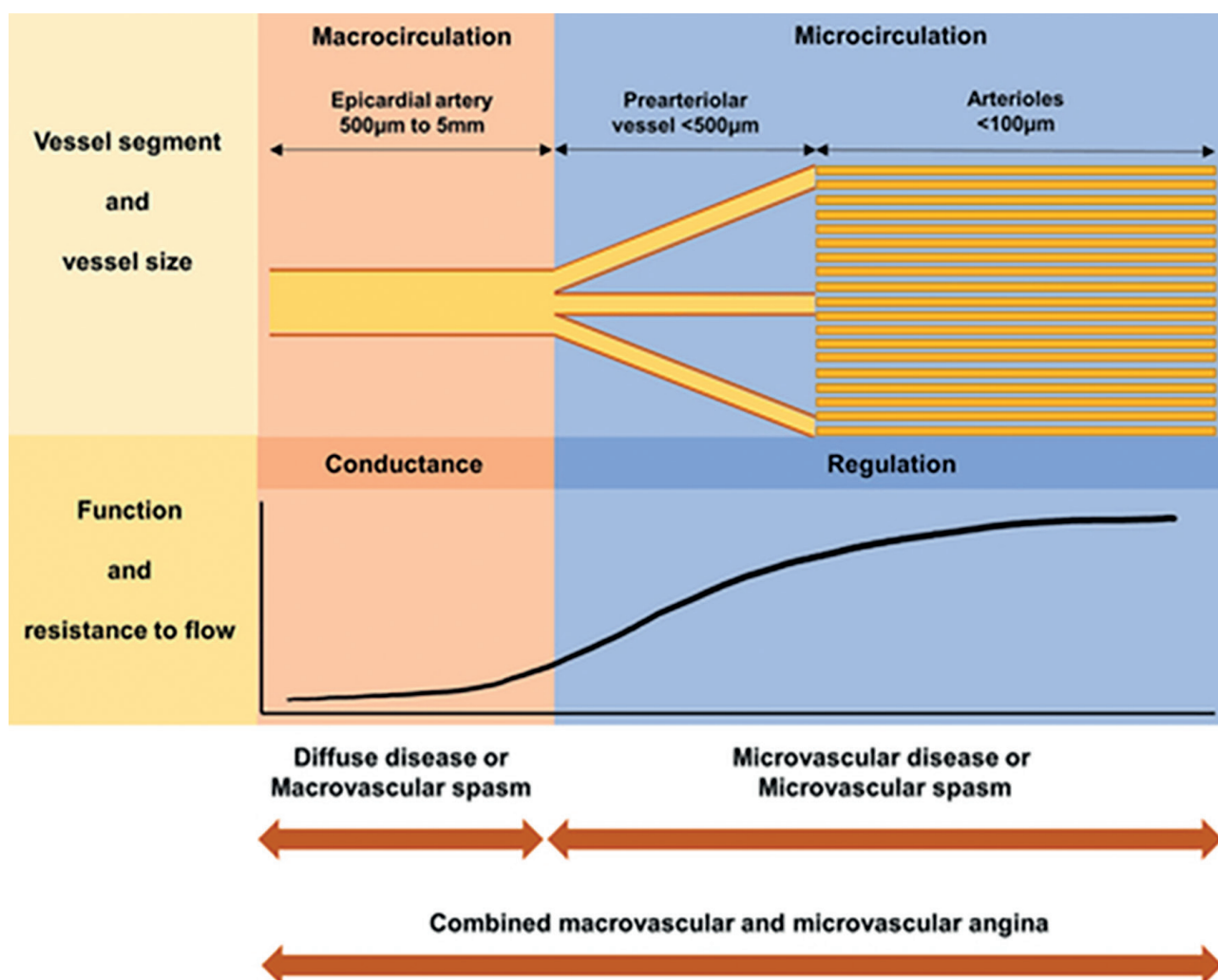


Figura 1. Arhitectura sistemului microcirculator coronarian al cordului [1]

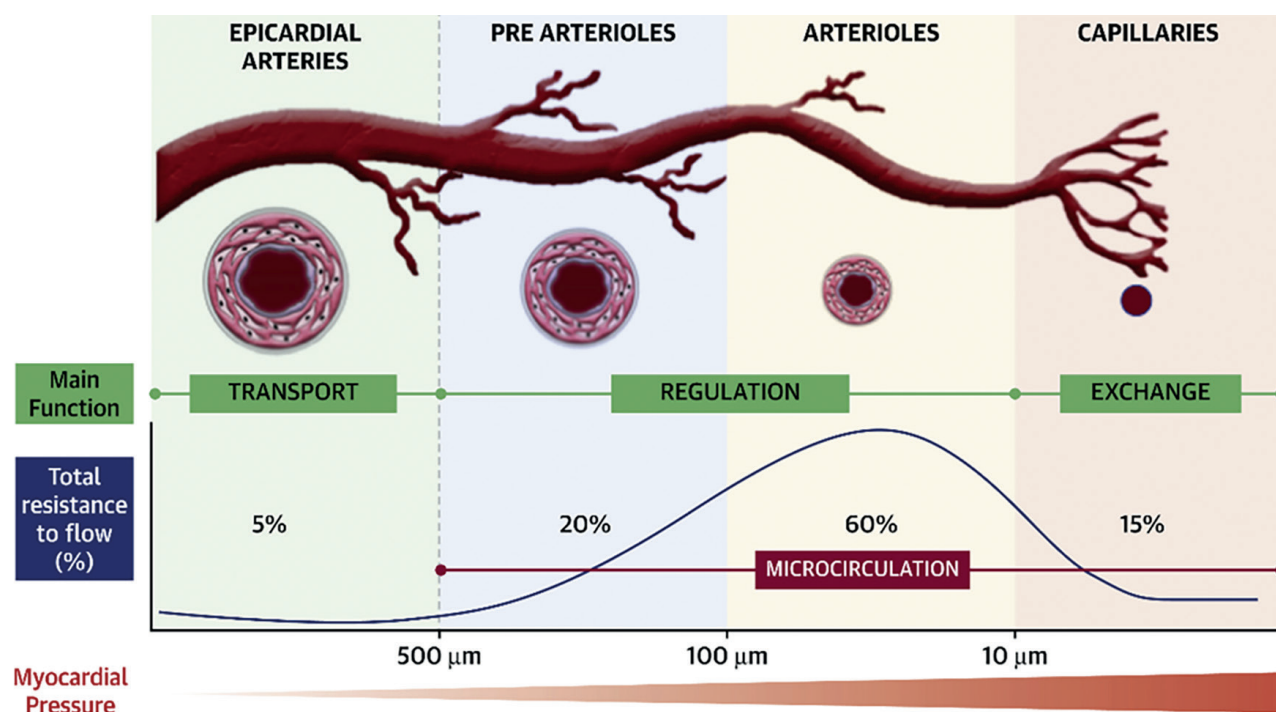


Figura 2. Spectrul rezistenței în bazinul microcirculației coronariene (30).

acestora este complicat și necesită teste invazive sofisticate (eg, angiocoronarografia cantitativă cu infuzii intracoronariene de acetilcolină și adenozină) interesul clinic față de DMC este la ora actuală în ascensiune întrucât:

- În 6-8% cazuri de infarct miocardic acut obstrucția arterei epicardice ($d < 50\%$) nu se constată în examenul angiocoronarografic, paternul dat fiind atribuit fenomenului MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstruction of Coronary Artery). DMC se estimează în acest context drept un mecanism patogenetic important, cu excepția MINOCA legată de miocardită sau sindromul Takatsubo [4].

- Într-un număr $>50\%$ de cazuri de abordare a angiocoronarografiei după inerențele clinice obstrucția arterei coronariene ($>50\%$) nu se constată, iar mecanismul ischemiei miocardului, INOCA (Ischemia with Non-Obstruction of Coronary Artery) sau al statusului anginos, ANOCA (Angina with Non-Obstruction of Coronary Artery) este determinat de prezența DMC [5,6,7].

- Prezența DMC la pacienții cu STEMI și NSTEMI este estimată ca o precondiție ischemică a miocardului sau ca o consecință a impactului iminent revascularizării mecanice a miocardului prin angioplastie și influențează detrimental evoluția post-infarct [8,9,10].

- DMC asociază evoluția insuficienței cardiace cu FE preservată, fiind pe de-o parte consecința afectării funcției diastolice pe fundalul hipertrofiei și/sau fibrozei miocardului, iar pe de altă parte poate

fi o cauză a periclitării funcției lusitrope a cordului [11,12,13,14].

- DMC poate fi o precondiție a afectării și disfuncției arterelor coronariene epicardice în cadrul declanșării și evoluției cardiopatiei ischemice [15].

- O evoluție sustenabilă a DMC se decelează și la femeile care au suportat sindromul de pre-eclampsie, fapt ce sugerează că DMC ar fi un pattern similar disfuncției microcirculatorie sistemice [16].

- DMC este un factor de risc și de exacerbare a fibrilației atriale, precum și un factor de risc al morții cardiace subite [17].

- Registrul ILIAS subliniază în baza datelor acumulate impactul negativ al DMC asupra prognosticului cardiovascular [27].

Cunoașterea reperelor fiziopatologice principale ale DMC va permite elaborarea unui algoritm diagnostic fezabil prin utilizarea panoului multi-marker, precum și desemnarea țăintelor terapeutice în diferite afecțiuni cardiovasculare.

Astfel, **SCOPUL** acestei relatări constă în:

Evidențierea mecanismelor patogenetice principale și distincte ale DMC care evoluează în cadrul diferitor patene ale dishomeostaziei circulatorii.

Pentru toate fenotipurile de evoluție a DMC se aduce la apel un contur comun consolidat prin modificări funcționale și structurale ale coronarelor din bazinul microcirculator, care la o exegeză fiziopatologică demonstrează legături și conexiuni reciproce (fig. 3).

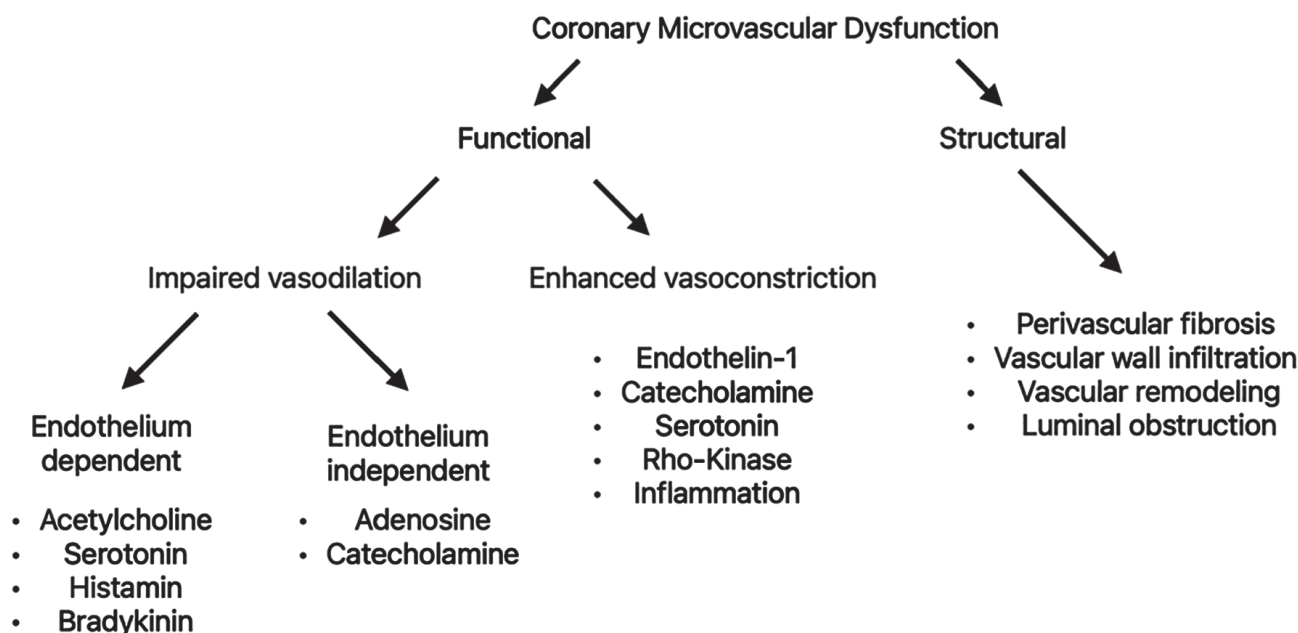


Figura 3. Reperete funcțional și structural al dereglării microcirculației coronariene [17]

Aspectul funcțional al DMC consemnează perturbarea reactivității coronariene endoteliale dependente și endoteliale independente. Factorul coronarodilatator pivot, efectul căruia este dependent de oxidul nitric (NO) eliberat de endotelioцит la stimulare parasimpatică este acetilcolina (Ach). Leziunea aterosclerotică a coronarelor, diminuarea receptorilor muscarinici M3, reducerea expresiei enzimei de sinteză a NO (NOS) cauzată de hiperhomocisteinemie, elevarea dimetil-argininei asimetrice și a arginazei, carența de tetrahidrobiopterină reprezintă suportul fiziopatologic al periclității reactivității coronare endoteliale sau NO dependente.

De menționat în contextul reglării intrinseci a microcirculației coronariene la acțiunea Ach sunt expuse cu precădere arteriolele responsabile pentru controlul rezistenței (ie, $d=100-500$ mkm). Această particularitate este luată în calculul fluxului coronarian dependent de endoteliu (FCDE), precum și a rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu (RFCDE) în cadrul testului invaziv cu Ach.

Valoarea FCDE se estimează în cadrul testului invaziv cu Ach ca semi-produsul dintre viteza volumetrică maximă a fluxului coronarian și aria secțională a arterei coronare la administrarea mediatorului parasimpatic ca regulă în artera descendentă stângă în concentrații crescând (10⁻⁶-10⁻⁵-10⁻⁴ M). Valoarea RFCDE se estimează ca rata de creștere sau descreștere a FCDE în vârful acțiunii Ach în comparație cu valoarea bazală [18]. Testul este normal, dacă incrementul relativ al RFCDE >50% (sau >1,5). Testul este pozitiv când valoarea RFCDE

este <50%, dar >0%, ceea ce indică asupra afectării reactivității coronariene dependente de endoteliu cauzată de disfuncția endotelială și carența de NO. În cazul când acțiunea Ach se impune prin constricția coronariană, atunci testul este negativ, indicând asupra leziunii concludente sau denudării endoteliale, astfel că Ach, activând receptorii muscarinici M3 expresați pe miocitul neted coronarian, conduce la reducerea FCDE. Respectiv, RFCDE este <0.

Prin urmare reducerea RFCDE la acțiunea Ach de la 1,5 până la 0 consemnează o precondiție ischemică și poate, deci, fi un substrat fiziopatologic al INOCA și ANOCA (de exemplu angina microvasospastică), declinul RFCDE sub 0 se anunță o precondiție iminentă MINOCA în cazul când nu se decelează stenoza arterei epicardice >50% sau spasmul acesteia. De menționat că DMC poate evolua primar în formatul de angină microvasculară [21].

Bradikina induce coronarodilatare mediată de endoteliu care expresează receptorii B2, activarea cărora conduce la eliberarea de NO. Dar, în cadrul afectării cordului și sistemului coronarian crește expresia receptorilor B1 expresați de miocitul neted coronarian, activarea cărora produce repolarizarea mediei musculare și coronarodilatarea. Astfel, din acest motiv bradikina nu este utilizată în testul invaziv de apreciere a RFCDE la pacienții cu disfuncție coronariană.

Un parametru funcțional care caracterizează fezabilitatea componentei rezistive a microcirculației coronariene este indicele de rezistență microvasculară estimat cu precădere la nivelul arteriolelor cu calibrul între 400-200 mkm. Valoarea lui depinde în mod

direct de starea funcțională a endoteliului vascular, echilibrul sistemului simpatic/parasimpatic și stresul hemodinamic, care la rândul său depinde de viteza volumetrică a sângelui la nivelul arterelor coronariene de conduită, deci epicardice. Indicele de rezistență microvasculară se apreciază pe fundalul hiperemiei induse prin infuzia de soluție salină în artera de conduită, astfel că reprezintă raportul dintre presiunea sângelui în aceasta și secțiunea ariei arteriolei de rezistență, valoarea normală fiind $<2,5$ mm Hg/cm/sec și se definește ca rezistența microvasculară de hiperemie (RMH). În DMC presiunea sangvină în artera de conduită nu este redusă, dar creșterea ariei microvasculare este subiacentă nivelului normal din cauza a periclitării reactivității coronariene dependente de endoteliu, valoarea HMC fiind $>2,5$ mm Hg/cm/sec.

Creșterea rezistenței microcirculatorii coronariene diminuează fluxul bazin spre arteriolele precapilare, iar un mecanism de compensare ar fi o dilatare adecvată a acestora indusă prin mecanismul de hiperpolarizare, independent de endoteliu [19,20]. Astfel, testul invaziv cu adenozină este utilizat cu scopul aprecierii rezistenței funcționale coronariene independente de endoteliu (RFCIE). Valoarea normală a RFCIE se estimează $>2-2,5$ sau $>100-150\%$, ceea ce reprezintă o creștere a vitezei coronariene cel puțin peste 2 ori. În DMC rezerva funcțională coronariană independentă de endoteliu este micșorată, fapt ce sugerează hipertrofia miocitelor netede coronariene la nivelul arteriolelor precapilare, ca o componentă a remodelării microcirculației coronariene în contextul factorului structural și/sau expresia redusă a receptorilor de potasiu dependenți de ATP (K_{ATP}), activarea cărora de către adenozină induce repolarizarea și relaxarea coronariană.

Hipertrofia miocitelor netede ale arteriolelor coronariene este indusă de excesul de ET-1, stocată în vezicule speciale în celulele endoteliale. Endoteliocitele eliberează în ambele direcții aceste vezicule de ET-1 (adluminal și abluminal) sub acțiunea mediatorilor factorilor de risc cardiovascular: radicalii liberi de oxigen, citokinele proinflamatoare, catecolaminele, produsele finale ale glicării avansate, etc. Nivelul ET-1 determinat în sângele din sinusul coronarian la pacienții cu DMC este semnificativ crescut, iar acțiunea oligopeptidului se impune prin 2 acțiuni: contracția mediei musculare mediată de receptorii ETA și hipertrofia miocitelor. Îngroșarea mediei musculare diminuează gradul de relaxare a arteriolelor indusă de adenozină. Studii genetice au demonstrat că activarea genelor ce controlează expresia enzimei de conversie a endotelinei 1 și a

receptorilor ETA se manifestă printr-o evoluție mai severă a DMC [22,23].

În plus, în DMC se anunță majorată expresia și activitatea Rho-kinazei, fapt ce conduce la fosforilarea lanțului greu de miozină, rezultând într-o contracție augmentată a mediei coronariene (24). Creșterea activității Rho-kinazei ar fi un factor important în geneza anginei microvasculare și ANOCA, iar inhibitorii acesteia au dovedit eficiența sa în tratamentul DMC la pacienții cu insuficiență cardiacă [25].

Factorul structural se impune în schema patogenetică a DMC predilect prin fenomenul de remodelare a peretelui arteriolelor, elementul cheie fiind hipertrofia mediei musculare asociată cu sinteza exagerată de collagen [26]. Disfuncția endotelială este factorul trigger, iar perturbarea hemostazei contribuie la riscul formării microtrombilor plachetari în special în arteriolele precapilare. Totodată, excesul de TxA₂ eliberat de endoteliocitele alterate și trombocite induce acțiunea constrictoare asupra arteriolelor.

Particularitățile remodelării diferitor segmente ale microcirculației coronariene pot fi evidențiate prin aplicarea metodelor instrumentale neinvazive, cum ar fi RMN, tomografia cu emisie de pozitron, tomografia computerizată.

Algoritmul de evidențiere a statusului coronarian non-obstructiv care în mod frecvent este acompaniat de DMC cuprinde mai multe etape consecutive (fig. 4).

Etapa 1 consemnează determinarea prezenței și severitatea stenozei arterei coronariene epicardice. Stenoza cuprinsă între 75-100% reprezintă un status coronarian iminent dezvoltării NSTEMI și STEMI și solicită efectiv aplicarea angioplastiei.

Etapa 2 are menirea să demarcheze prezența DMC în baza valorii indicilor obținuți în cadrul probelor coronariene invazive: rezerva funcțională fracționată (FFR), rezerva funcțională coronariană (RFC, similară RFCIE), indicele rezistenței microcirculatorii și al rezistenței microcirculatorii de hiperemie (în figură IMR și, respectiv, HMR). Valorile $FFR < 0,8$ (80%), $RFC < 2$ și $IMR < 2,5$ mm Hg/sm/sec indică un status coronarian microcirculator compromis.

În etapa a 3-ea se aplică proba de evaluare a reactivității coronariene dependente de endoteliu cu Ach în vederea aprecierii mecanismului microvasospastic al anginei prin identificarea declinului vitezei volumetrice a fluxului coronarian și a valorii $RFCDE < 0$. Important de menționat că angina microvasospastică poate fi decelată și în prezența unei valori a $FFR > 0,8$ (80%). În acest aspect viziunea conceptuală asupra valorii diagnostice a FFR privind statusul coronarian este în

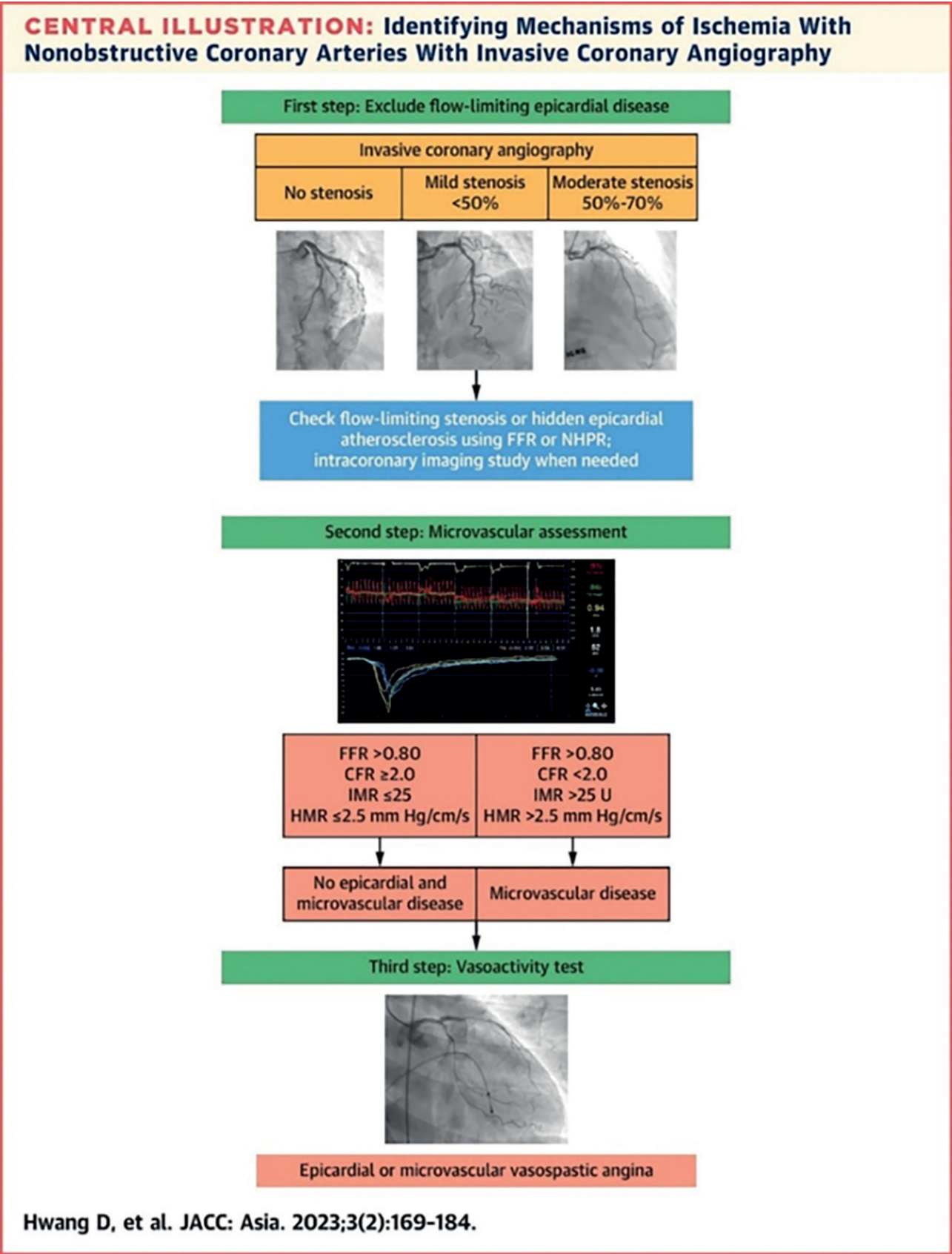


Figura 4. Algoritmul evaluării statusului coronarian non-obstructiv [1]

mod justificat restrânsă. Studiile care au introdus și validat utilizarea FFR în practica clinică actuală au fost publicate înainte de a dobândi cunoștințe mai aprofundate despre DMC și impactul pe care aceasta îl poate avea aceasta asupra măsurătorilor FFR. În plus, descoperirile recente subliniază limitele FFR pentru a ghida revascularizarea în ceea ce privește rezultatul clinic în afecțiuni coronariene asociate cu DMC, cum ar fi sindromul coronarian acut sau boala coronariană multivasculară (21). Trebuie depuse noi eforturi de cercetare pentru a investiga fiabilitatea FFR sau pentru a re poziționa utilizarea sa în ghidarea revascularizării coronariene în contextul DMC, pentru a defini valoarea clinică a FFR în acest context particular.

Statusul coronarian compromis poate avea un contur cu mai multe fațete distincte, care evident îngreunează estimarea veritabilă a insuficienței cardiace. În acest context este de menționat relatarea recentă lui de T.Watanabe și colab. (2025) în care se accentuează hazardul prezenței concomitente a spasmului arterei coronariene epicardice LAD (stânga anterioară descendentă) și spasmul în bazinul microcirculator care derivă din artera epicardică dreapta [28]. Astfel, este importantă evaluarea multivasculară în cadrul testelor coronariene invazive funcționale pentru a determina statusul coronarian non-obstructiv propice aprecierii veritabile a prognosticului și corectării adecvate a terapiei anti-ischemice [29].

Deși evoluția diferitor „endtypes” ale DMC are la bază entități fiziopatologice comune iminente acțiunii factorilor de risc cardiovascular clasici (diabetul zaharat, dislipidemia, obezitatea, sindromul metabolic, hiperhomocisteinemia, tabagismul, vârsta, genderul, etc) există mecanisme patogenetice subtile distincte privind dezvoltarea DMC în MINOCA, STEMI și NSTEMI, INOCA și ANOCA, insuficiența cardiacă diastolică.

♦ În MINOCA cauza cardinală a dereglării microcirculației coronariene este tromboembolia bazinului microcirculator determinată de ruptura plăcii aterosclerotice destabilizate pe fundalul impactului inflamației și stresului oxidativ [31,32]. Reactivitatea coronariană dependentă sau independentă de endoteliu poate fi în acest caz prezervată, dar prăbușirea fluxului coronarian este rapidă și cauzată de formarea microtrombilor plachetari cu precădere în arteriolele precapilare ($d=100-10\text{ }\mu\text{m}$), rezultând evident în dezvoltarea infarctului miocardic acut subendocardic cu elevarea troponinelor și manifestările ECG. În spectrul prevalenței infarctului miocardic acut rata MINOCA atinge, conform datelor lui A.Foa și colab. (2023), cote de până la 11% prioritar în rândul

persoanelor tinere [33]. Privind cazurile pacienților cu sindrom coronarian acut rata MINOCA e decelată în limitele 5-25% (34). Tomografia cu coerență optică este vehiculată drept o metodă instrumentală eficientă în estimarea rupturii plăcii aterosclerotice la pacienții cu MINOCA, iar RMN se anunță drept o metodă precisă de diferențiere versus miocardita sau sindromul Tokatsubo care mimează MINOCA [35]. Sunt opinii care coroborează de asemenea și rolul microspasmului coronarian durabil în declanșarea MINOCA.

Predictorii MINOCA și, respectiv ai DMC sunt legați de destabilizarea plăcii aterosclerotice, ruptura acesteia și declanșarea tromboemboliei pe fundalul periclitării concludente a hemostazei. De menționat în acest context valoarea predictivă a fosfatazei alcaline A2 (markerul inflamației peretelui vascular derivat de macrofage), microveziculelor endoteliale și a endocanului (epave endoteliale și, respectiv, glicoproteine eliberate din membrana endoteliocitului), factorului von Willebrand, markerul hemostazei primare eliberat de endoteliocitele activate și plachete [36].

♦ Prezența dereglării microcirculației coronariene în STEMI este stabilită în medie la jumătate din pacienți. Riscul efectelor cardiovasculare majore la distanță este semnificativ mai mare când STEMI este asociat cu DMC [10]. În majoritatea cazurilor evoluția ei are loc în perioada pre-procedurală, iar în ceea ce privește geneza post-procedurală (deci după angioplastie) rolul tromboemboliei și activarea răspunsului inflamator se consideră decisiv [37]. În peste 50% din cazurile declanșate după angioplastie este stabilită DMC obstructivă. Evoluția DMC până la revascularizarea pacienților cu STEMI sau NSTEMI este determinată de progresarea procesului de ateroscleroză în contiguitate cu stenoza arterei epicardice. Aceasta din urmă conduce la micșorarea stresului oxidativ, care în bazinul microcirculator se impune prin micșorarea expresiei NOSe și a sintezei de NO. Este dovedit faptul că odată cu micșorarea intensității stresului hemodinamic (ie, presiunii pulsatile) expresia și activitatea NOSe se reduce, fenomen reversibil [38,39]. Întrucât, stenoza arterei epicardice culprită continuă, nivelul NOSe atinge un nivel critic. Carența de NO, ca marker al disfuncției endoteliale, augmentează efectul coronaroconstrictor, mitogen, pro-apoptotic, pro-inflamator și proliferativ al ET-1, Ang II și norepinefrinei, rezultând în episoade de microvasospasm coronarian, urmate de remodelarea arteriolelor coronariene. Disfuncția endotelială evidentă va conduce la micșorarea rezervei funcționale coronariene dependente de endoteliu, care poate fi estimată în testul invaziv cu Ach. Totodată, hipertrofia mediei musculare la

nivelul arteriolelor precapilare va compromite şi reactivitatea coronariană independentă de endoteliu, manifestându-se prin deprecierea valorii RFCIE în testul invaziv cu adenozină. DMC pre-procedurală este notabil accentuată în perioada de reperfuzie a miocardului, mecanismele principale fiind inflamaţia, stresul oxidativ şi perturbarea hemostazei.

După revascularizarea pacienţilor cu NSTEMI apariţia şi/sau agravarea evoluţiei DMC poate avea loc atât în bazinul arterei culprit, cât şi al arterei fără obstrucţie (neabordată), severitatea şi impactul asupra evoluţiei post-infarct fiind la nivel superior pentru ultima, fapt ce demonstrează şi prezenţa altor mecanisme patogenetice vs obstrucţia prin tromboembolie [40,41].

Predictori veritabili ai DMC în STEMI şi NSTEMI nu sunt dovediţi la ora actuală, dar sub calota de propensiune a predicţiei se anunţă plauzibili markerii inflamaţiei, aterogenităţii şi remodelării cardiovasculare, cum ar fi Lp(a), PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) şi GDF-15, factorul de diferenţiere a creşterii [42,43].

♦ DMC în ANOCA şi INOCA se consideră a fi o repercusiune a procesului de ateroscleroză şi a disfuncţiei endoteliale inerente, fapt ce rezultă în reducerea rezervei funcţionale coronariene dependente de endoteliu <50% sau 1,5. Dacă testul invaziv cu Ach este negativ, atunci riscul microspasmului coronarian şi al ANOCA este iminent. Afectarea coronarodilatării mediate de hiperpolarizarea mediei musculare este afectată mai tardiv manifestată prin deprecierea rezervei funcţionale coronariene independentă de endoteliu <2,5.

Prezenţa diabetului zaharat, obezităţii şi hiperhomocisteinemiei accelerează notabil evoluţia DMC, mecanismul cheie fiind exacerbaria leziunii şi disfuncţiei endoteliale.

Hipertensiunea arterială dincolo de impactul concludent asupra dezvoltării aterosclerozei se impune detrimental asupra DMC şi prin mecanismul hipertensiunii coronariene, care epuizează pe fundalul creşterii stresului hemodinamic expresia NOSe, conducând respectiv la declinul NO.

Impactul carenţei de NO în ANOCA şi INOCA este potenţat prin excesul de ET-1, care creşte valoarea indicelui de rezistenţă microcirculatorie în arteriolele cu calibrul 100-40 mkm şi diminuează efectul adenozei, iar abordarea utilizării antagoniştilor receptorilor ET-1 (în primul rând ETA) pacienţilor cu astfel de afecţiuni coronariene non-obstructive se subscie deja în lista recomandărilor existente [44].

♦ Relaţia dintre DMC şi insuficienţa cardiacă cu fracţie preservată, ICFEP (paradigma IC diastolice) este ambiguă: DMC este consecinţa ICFEP şi,

totodată, poate fi un factor trigger (45). Prezenţa DMC la pacienţii cu ICFEP creşte riscul evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) la distanţă de până la 5 ori [46].

Conceptul fiziopatologic coroborează 2 mecanisme mai importante: intrinsec şi extrinsec. Mecanismul intrinsec este legat de afectarea diastolei pe fundalul hipertrofiei (în primul rând concentrice) şi fibrozei reactive marcante care periclitează funcţia vasomotorie a coronarelor, iar gradul de limitare a relaxării avansează de la nivelul pre-arteriolelor la nivelul arteriolelor pre-capilare. Creşterea valorii indicelui rezistenţei microcirculatorii este markerul incipient şi mecanismul lider al DMC.

Mecanismul extrinsec derivă din interfaţa patogenetică a ICFEP, care cuprinde activarea neuroendocrină, stresul oxidativ şi inflamaţia sistemică, ultima fiind decisivă în afectarea endoteliului vascular, iar prima în declanşarea remodelării microcirculaţiei coronariene [47,48].

Astfel, markerii inflamaţiei (eg, IL-1b, IL-6, TNF-a, hsCRP), disfuncţiei endoteliale (eg, NO) şi activării neuroendocrine (eg, ET-1, Ang II, Ang 1-7, neprilizina) sunt concepuţi ca markeri cu valoare predictivă prezumtivă privind evoluţia DMC la pacienţii cu ICFEP.

Dificultatea tehnico-metodologică, costul şi ofensivitatea crescută a testelor instrumentale neinvazive şi invazive angrenate în diagnosticul DMC solicită cercetări clinice menite să identifice markeri cu valoare predictivă notabilă asupra dereglării microcirculaţiei coronariene.

Concluzii.

1. Dereglarea microcirculaţiei coronariene asociază majoritatea afecţiunilor cardiovasculare: STEMI şi NSTEMI, boala coronariană cronică non-obstructivă cu paradigmele MINOCA, ANOCA şi INOCA, insuficienţa cardiacă cu fracţia de ejeecţie preservată, care agravează evoluţia clinică a acestora şi riscul MACE la distanţă, justificând importanţa evidenţierii reperelor fiziopatologice propice identificării predictorilor şi ţintelor terapeutice ale DMC.

2. Mecanismele patogenetice comune ale DMC sunt leziunea şi disfuncţia endotelială pe fundalul aterosclerozei şi impactului inflamator, afectarea reactivităţii dependente şi independente de endoteliu al arteriolelor coronariene (500-10 mkm) la acţiunea acetilcolinei şi, respectiv, adenozei, periclitarea hemostazei, precum şi remodelarea acestora manifestată cu precădere prin hipertrofia mediei musculare.

3. Distincţiile fiziopatologice principale ale DMC sunt:

- Evoluția periprocedurală a DMC în STEMI și NSTEMI, paternul post-procedural de bază fiind DMC obstructivă în bazinul microcirculator al arterei epicardice culprit și vasospastic în bazinul mic rocirculator al arterei epicardice neabodate.

- În MINOCA evoluția DMC este declanșată în majoritatea cazurilor de ruptura plăcii aterogene și tromboembolie, având, astfel, paternul obstructiv sau microtormbotic.

- Reducerea și creșterea intensității stresului hemodinamic la nivelul arterelor epicardice, entități iminente obstrucției >50% și, respectiv, hipertensiunii coronariene în hipertensiunea arterială conduc prin mecanisme diferite la carența de NO: reducerea reversibilă a expresiei NOSe și corespunzător creșterea acesteia, care peste o perioadă de timp va determina epuizarea sistemului endotelial.

Bibliografie.

1. Hwang D, Park SH, Koo BK. *Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Concept, Assessment, and Management Open Access*. JACC: Asia Archives. 2023; 3(2):169–184.
2. Zhu, H., Wang, H., Zhu, X. et al. *The Importance of Integrated Regulation Mechanism of Coronary Microvascular Function for Maintaining the Stability of Coronary Microcirculation: An Easily Overlooked Perspective*. Adv Ther. 2023;40:76–10. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02343-7>.
3. Carrington J, Goings D, Raphael C. *Phenotypic characterization of coronary microvascular dysfunction using intracoronary provocation agents*. JACC Archives. 2024;83(13):858
4. Buda KG, Mallick S, Kohl LP. *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: Current management strategies*. Cleve Clin J. Med. 2024;2;91(12):743-753. doi: 10.3949/ccjm.91a.19127.
5. Smilowitz NR, Prasad M, Wodmer RJ. *Comprehensive Management of ANOCA, Part 2—Program Development, Treatment, and Research Initiatives: JACC State-of-the-Art Review*. Cardiology, 2023;82(12):1264-1279.
6. Reynolds H, Diaz A, Cyr D et al. *Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial*. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023;16(1):63-74. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>.
7. Mehta P, Quesada O, Al-Badri A et al. *Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease*. International Journal of Cardiology. 2022; 348:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013>.
8. A. Garcia-Osuna, J. Sans-Rosello, A. Ferrero-Gregori, A. Alquezar -Arbe, A. Sionis, J. Ordóñez-Llanos. *Risk assessment after ST-segment elevation myocardial infarction: can biomarkers improve the performance of clinical variables?* J. Clin. Med., 2022;11 (5):1266. 10.3390/jcm11051266.
9. Du, X., Liu, J., Zhou, J. et al. *Soluble suppression of tumorigenicity 2 associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24:691. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04364-2>.
10. Scarcini R, Kotronias R, Della Mora F et al. *Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance to Define the Risk of Early Discharge in STEMI*. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2024;17(3):e013556. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.01355>.
11. Dimitriadis, K., Theofilis, P., Koutsopoulos, G. et al. *The role of coronary microcirculation in heart failure with preserved ejection fraction: An unceasing odyssey*. Heart Fail Rev. 2025;30: 75–88. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10445-3>.
12. Velollari O, Rommel KPh, Kresola KP et al. *Focusing on microvascular function in heart failure with preserved ejection fraction*. Heart Fail Rev. 2025;30(3):493-503 <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10479-7>.
13. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M et al. *Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF*. Circ Heart Fail. 2024;17(1):e010805. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010805.
14. Merdler I, Sadeghpour A, Asch F, Case B et al. *Global Longitudinal Strain in Patients with Coronary Microvascular Dysfunction*. https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.411314
15. Dou H., Feher A., Davila A.C., Romero M.J., Patel V.S., Kamath V.M. et al. *Role of Adipose tissue endothelial ADAM17 in age-related coronary microvascular dysfunction*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017;37(6):1180–1193. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309430.
16. Roy R, Wang H, Huang S et al. *Association of Preeclampsia with Long-Term Coronary Microvascular Dysfunction Utilizing Cardiac Stress Magnetic Resonance Imaging*. https://doi.org/10.1161/circ.150.suppl_1.414330.
17. Dankar R, Wehbi J, Atasi M et al. *Coronary microvascular dysfunction, arrhythmias, and sudden cardiac death: A literature review*. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024;41:100389, <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100389>.
18. Ford T, Ong P, Sechtem U et al. *Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When*. JACC: Cardiovascular Interventions. 2020;13(16):1847–1864, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>.
19. Zhu, H., Wang, H., Zhu, X. et al. *The Importance of Integrated Regulation Mechanism of Coronary Microvascular Function for Maintaining the Stability of Coronary Microcirculation: An Easily Overlooked*

- Perspective. Adv Ther.* 2020;40:76–101. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02343-7>.
20. Galante D, Viceré A, Marrone A et al. *Fractional flow reserve (FFR) and index of microcirculatory resistance (IMR) relationship in patients with chronic or stabilized acute coronary syndromes.* International Journal of Cardiology. 2025;422:132978. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.132978>.
 21. Bentea G, Awada A, Berdaoui B. *Should We Revisit the Clinical Value of Fractional Flow Reserve in the Era of Coronary Microvascular Dysfunction?* Biomedicines. 2025;13(5): 1086. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051086>.
 22. Ford T. J., Corcoran D., Padmanabhan S., et al. *Genetic Dysregulation of Endothelin-1 is Implicated in Coronary Microvascular Dysfunction.* European Heart Journal. 2020, 41: 3239–3252.
 23. Wayne N, Singamneni V, Vnekatesh R et al. *Genetic Insights Into Coronary Microvascular Disease Microcirculation.* 2025;4;32(1):e12896. doi: 10.1111/micc.12896.
 24. Gurgogline F, Benatti G, Denergi A et al. *Coronary microvascular dysfunction: insight on prognosis and future perspectives.* Rev Cardiovasc Med. 2025;26(1):25757. <https://doi.org/10.31083/RCM25757>.
 25. La Vecchia G, Fumarulo I, Caffè A et al. *Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Heart Failure Pathology: Pathophysiology, Clinical Features and Therapeutic Implications.* Int J Mol Sci. 2024;25(14):7628. DOI: 10.3390/ijms25147628.
 26. Galante D, La Vecchia G, Leone A, Vrea F. *Coronary microvascular dysfunction in angina and non-obstructive coronary arteries: Pathophysiology, diagnosis, novel markers and therapy.* Pol Heart J. 2025;83(3):269-276/ DOI: 10.33963/v.phj.105217.
 27. Boerhout CB, Waard GdW, Lee JMetal *Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILLAS registry.* EuroIntervention. 2022;18:719–728.
 28. Watanabe T, Kanaji Y, Usui E et al. *Epicardial Coronary Spasm in Left-Anterior-Descending-Artery and Coronary Microvascular Spasm in Right-Coronary-Artery.* JACC: Case Reports. 2025;30(9):103304. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103304>.
 29. Rehan R, Wong CCY, Weaver J et al. *Multivessel coronary function testing increases diagnostic yield in patients with angina and nonobstructive coronary arteries.* JACC Cardiovasc Interv. 2024;17 (9):1091-1102. 10.1016/j.jcin.2024.03.007.
 30. Del Buono M, Montone R, Camilli M et al. *Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review FREE ACCESS.* JACC. 2021;78 (13): 1352–1371.
 31. Crea F, Montone RA, Rinaldi R. *Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction.* Circ J. 2022, 86(9): 1319–1328. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0848.
 32. Milzi A, Dettori R, Lubberich R et al. *Coronary microvascular dysfunction is a hallmark of all subtypes of MINOCA.* Clin Res Cardiol. 2024;13(12):1622-1628. doi: 10.1007/s00392-023-02294-1.
 33. Foa A, Canton K, Bodega F et al. *Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: from pathophysiology to therapeutic strategies.* J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023;(2):e134-e146. doi: 10.2459/JCM.0000000000001439.
 34. Sucato V, testa G, Puglisi S et al. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management.* J Cardiol. 2021;77(5):444-451. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.001.
 35. Takahashi J, Onuma S, Hao K et al. *Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.* J Cardiol. 2024;83(1):17-24. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.07.014.
 36. Khattab E, Karelis D, Pallas T et al. *MINOCA: A Pathophysiological Approach of Diagnosis and Treatment—A Narrative Review.* Biomedicines. 2024;12(11): 2457; <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112457>.
 37. Konijnenberg L, Damman P, Duncker D et al. *Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction.* Cardiovasc Res. 2019; 9;116(4):787–805. doi: 10.1093/cvr/cvz301.
 38. Stone P, Machara A, Coskun A et al. *Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study.* JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(3):462-471. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.031>.
 39. Siasos G, Sara J, Zaromytidou M et al. *Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis.* Cardiology. 2018;71(19):2092-2102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.073>.
 40. Flores C, Díez-Delhoyo F, Sanz-Ruiz R et al. *Microvascular dysfunction of the non-culprit circulation predicts poor prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* Int J Cardiol Heart Vasc, 2022;15:39:100997. 10.1016/j.ijcha.2022.100997.
 41. Paiva L, Gutiérrez E, Ferreira M, Gonçalves L. *Micro-circulation Function in Non-ST-elevation Myocardial Infarction after the Index Event and at Follow-Up.* <https://doi.org/10.1016/j.ejco.2025.04.005>.
 42. Brown B, Watson D, Boatwright W et al. *Elevated Levels of Lp(a) are Associated with Circulating Levels of PCSK9 and Coronary Atherosclerosis as Detected by Cardiac Computed Tomography Angiography.* In: *Pathophysiology of atherosclerosis.* 2024;18(4):E577-E578.
 43. Tian R, Wang Z, Zhang S et al. *Growth differentiation factor-15 as a biomarker of coronary microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction.* Heliyon. 2024; 10(15):e35476. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35476>.

44. Ashkrabhu N, Quesada O, Roca Y. *INOCA/ANOCA: mechanisms and novel treatment*. Am Heart J Plus. 2023;12;30:100302. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100302.
45. Al-Khayatt B, Perera D, Rahman H. *The role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction*. In: American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2024;41:100387. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100387>.
46. Taqueti V, Solomon S, Shah A et al. *Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J. 2018; 39:10. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
47. Paulus WJ, Zile MR. *From systemic inflammation to myocardial fibrosis*. Circulation Research. 2021;128:1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
48. Dryer K, Gajjar M, Narang N et al. *Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2018;314:H1033-H1042. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00680.2017>.