

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

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

Rezumatul tezei de doctorat:

**Rolul corelațiilor clinico-histologice în evaluarea și urmărirea pacientului
operat, în chirurgia cardio-vasculară**

Doctorand **Dr. Carmen Elena Chincișan (Oprîș)**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Simona Gurzu**

TÂRGU MUREȘ 2025



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

Rolul corelațiilor clinico-histologice în evaluarea și urmărirea pacientului operat, în chirurgia cardio-vasculară

Atât din punct de vedere morfologic cât și funcțional, valva mitrală reprezintă un aparat complex reprezentat de valva mitrală, inelul și aparatul subvalvular format din cordaje tendinoase și mușchii papilari. Insuficiența mitrală are etiologii diferite și mecanismele sale (primare sau secundare) dictează abordarea terapeutică. Insuficiența mitrală primară se datorează patologiei valvulare intrinseci. Regurgitarea secundară apare în distorsiunea unei valve mitrale normale din cauza unei afectări a ventriculului stâng și a aparatului mitral subvalvular.

Studiile cercetării de față au ca și obiective principale:

1. Stabilirea semnificației markerilor legați de inflamație și a caracteristicilor histopatologice în insuficiența valvei mitrale
2. Stabilirea legăturii între markerii inflamatori, aspectul histopatologic al valvei mitrale și apariția flail-ului la pacienții cu prolaps de valva mitrală
3. Stabilirea unor corelații între analiza genetică și aspectul histopatologic al valvei mitrale la pacienții cu insuficiență mitrală
4. Urmărirea complicațiilor apărute la pacienții cu LVAD
5. Urmărirea importanței ecocardiografiei transesofagiene în sala de operație în plastia de valvă mitrală

În primele 2 studii, am analizat mai întâi corelația dintre markerii inflamatori și aspectul ecocardiografic al valvei mitrale la pacienții cu prolaps de valvă mitrală. Am urmărit în mod specific prezența flail-ului valvei mitrale definit ca și ruptura cordajelor. Parametrii SIR pot fi utilizați pentru a evalua starea inflamației în boala valvei mitrale și pentru a stabili riscul de ruptură a cordajelor în cazurile de prolaps de valvă mitrală. Există o relație între gradul de fibroză și șansele de apariție a valvei mitrale: cu cât gradul de fibroză este mai mare, cu atât este mai mică șansa de apariție a flail-ului valvei mitrale. Valorile medii ale LMR și CLR sunt mai mari în grupul cu fibroză scăzută și cu cât severitatea fibrozei în prolapsul valvei mitrale este mai mică, cu atât este mai mare riscul de ruptură și flail a cordajelor valvei mitrale. LMR și PLR sunt markeri inflamatori asociați semnificativ cu prezența hialinizării în valva mitrală. O valoare crescută a PNR și FAR indică șanse mai mici de degenerare mixoidă severă, iar o valoare crescută a PLR indică șanse mai mari de degenerare mixoidă severă. Creșterea numărului de monocite crește șansa de hialinizare găsită la examinarea histopatologică a valvei mitrale și reduce șansa de apariție a flail-ului.

În al doilea rând, am analizat corelația dintre prezența flail-ului valvei mitrale evaluată prin ecocardiografie transesofagiană și aspectul histopatologic al semnificației valvei: fibroză, hialinizare și degenerare mixoidă. Există o asociere semnificativă statistic între flail și fibroză, ceea ce înseamnă că este prezent un grad mai mare de fibroză la pacienții fără flail. Hialinizarea și mixoidul nu au prezentat relații semnificative cu flail-ul la nivelul convențional de semnificație de 0,05 în analiza noastră.

În al treilea rând, am analizat corelația dintre markerii inflamatori multipli și aspectul histopatologic al valvei mitrale și am demonstrat că hialinizarea prezintă o asociere pozitivă semnificativă cu LMR și PLR ($p=0,041$, respectiv $p=0,03$) și cu NLR la nivel $p<0,1$. ($p=0,093$).

În al treilea studiu, am explorat posibila influență a fondului genetic asupra structurii și funcției valvei mitrale. Patru gene, FBN1, FNLA, MMP2 și SOX9, au fost examinate din probe de țesut și sânge. Spre deosebire de compararea rezultatelor pe proba de țesut, în proba de sânge apare ca FBN1 și SOX9 sunt asociate, deci sunt într-o relație cauzală. Demonstrăm că determinarea paralelă, din sânge și țesut, ar putea adăuga date suplimentare care pot fi utile pentru înțelegerea implicării genelor în regurgitarea valvei mitrale, atât la nivel tisular, cât și la nivel circulator. Această comparație ne-a permis să determinăm dacă prezența insuficienței mitrale este asociată cu modificări ale nivelurilor de ARNm la pacienții cu insuficiență mitrală.

Rezultatele reflectă două tendințe bazate pe gene de degenerare a valvei: una fiind dictată de îmbătrânirea valvei și a genei FLNA; cel de-al doilea fiind probabil influențat de mediul inflamator, în

special de numărul de limfocite și monocite circulante, micromediul fiind probabil modulată de genele FBN1 și MMP2. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma ipotezele evidențiate în lucrarea de față și susținute parțial de datele din literatură.

Gradul de hialinizare al valvulelor mitrale crește cu vârsta. Expresia redusă a FLNA și SOX-9 influențează procesul de îmbătrânire a valvei, lucru care se reflectă prin gradul de hialinizare. Datele noastre arată că expresia genei FLNA scade în corelație cu vârsta pacientului, în special la bărbați independent de fracția de ejeție sau de mediul inflamator, ceea ce crește gradul de hialinizare. Putem vorbi despre o reducere fiziologică a FLNA la vârstnici, care nu poate fi influențată de factori externi. Pe de altă parte, o expresie ridicată a genei SOX9 a fost un indicator al hialinizării scăzute observată la examenul histopatologic. Deoarece nici SOX9 nu a arătat asociere cu alți parametri, se poate presupune că cele două gene examinate nu influențează procesele inflamatorii, ci sunt corelate negativ cu procesul de îmbătrânire. De asemenea, diametrul final diastolic al VS, ca marker al remodelării ventriculare care apare în regurgitarea valvei mitrale severe, crește cu 4,56 unități în cazul expresiei tisulare FLNA scăzute, comparativ cu normo-expresie (coef 4,56, $p=0,88$ observat la o nivel de semnificație $p<0,1$). Multe studii au investigat rolul său în remodelarea cardiacă după infarctul miocardic, astfel încât FLNA poate fi o țintă a terapiei genetice pentru prevenirea remodelării ventriculare. Pe de altă parte, o expresie mare de ARNm pentru SOX9 a fost un indicator al hialinizării scăzute observată la microscop. Deoarece SOX9 nu a arătat asociere cu alți parametri, se poate presupune că cele două gene examinate nu influențează procesele inflamatorii, ci sunt corelate negativ cu procesul de îmbătrânire. Cu toate acestea, dacă nivelul SOX9 ar putea fi suprarreglat terapeutic, acesta ar putea acționa ca un protector pentru îmbătrânirea valvulară.

În acest studiu, o expresie mare a genei FBN1 a reflectat un LMR scăzut, un număr mare de monocite circulante, dar și un scor mare de fibroză. Acest lucru a fost demonstrat și în prima parte a studiului nostru unde un LMR scăzut s-a asociat semnificativ statistic cu creșterea gradului de fibroză a structurilor valvulare mitrale. Pe de altă parte, o expresie înaltă a genei MMP2 a asociat un număr mare de limfocite circulante, dar un scor mai mic de fibroză, în special la femei. Se poate emite ipoteza că nivelurile serice ridicate ale limfocitelor legate de MMP2 ar putea fi un factor de protecție împotriva degenerării fibrotice a valvei mitrale, dar gena FBN1 influențează proliferarea monocitelor și reglarea lor în sus contribuie la riscul de fibroză.

Se pare că există o corelație negativă între MMP2 și FBN1 și astfel fibroza valvei mitrale ar putea fi influențată de interacțiunea lor care, de asemenea, modulează răspunsul inflamator sistemic al corpului uman. Creșterea gradului de fibroză scade riscul de ruptură a valvei mitrale la pacienții cu prolaps de valvă mitrală.

Rolul examinărilor morfopatologice la pacienții cu LVAD

În ceea ce privește rolul examinărilor morfopatologice la pacienții cu LVAD cele două cazuri prezentate au rolul de a pune în evidență leziunile vasculare, renale și cerebrale induse de fluxul circulator continuu creat de LVAD. Aceste leziuni nu sunt legate doar de fragilitatea crescută, ci și de o glomeruloscleroză instalată progresivă. Pacienții noștri au avut implantat un LVAD de tip Heartware care pe parcursul studiului a fost retras de pe piață datorită complicațiilor hemoragice relatate. LVAD-urile folosite actual folosesc Tehnologia completă MagLev Flow în pompă care menține manipularea blândă a sângelui pentru a minimiza complicațiile și evenimentele adverse legate de hemocompatibilitate.

Rolul ecocardiografiei transesofagiene în sala de operații: Ecocardiografia are rol important în identificarea mecanismului insuficienței mitrale, măsurarea parametrilor cardiaci astfel încât să ajute chirurgia în efectuarea plastiei. Ori de câte ori este planificată repararea valvei mitrale la un pacient, trebuie urmat un algoritm multiparametric pentru a obține un rezultat perfect și pentru a evita complicațiile, inclusiv apariția SAM.

Concluzii: Încorporarea perspectivelor genetice alături de evaluări clinice și tehnici avansate de imagistică nu poate îmbunătăți în mod semnificativ înțelegerea mecanismelor care conduc la progresia bolii valvulare mitrale. Această abordare integrată nu numai că ajută la cartografierea interacțiunilor complexe la nivel genetic, ci și la identificarea potențialelor ținte terapeutice pentru strategii de tratament mai eficiente.