

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Histopatologické změny ascendentní aorty a sérové koncentrace
transformačního růstového faktoru u pacientů s prokázanou
aortopatií**

Mikita Karalko

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Chirurgie

Hradec Králové

2023

1

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního* studia doktorského studijního programu Chirurgie na Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Mikita Karalko

Kardiochirurgická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové

Školitel: doc. MUDr. Marek Pojar Ph.D.

Kardiochirurgická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové

Oponenti: doc. MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D

II. Chirurgická klinika – Kardiovaskulární chirurgie Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty v Praze

doc. MUDr. Vojtěch Kurfírst, Ph.D.

Kardiochirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s. a Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prof. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

Titul, jméno, příjmení

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu chirurgie

Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky	6
4. Cíle disertační práce.....	8
5. Histopatologické změny ascendentní aorty u pacientů s aortopatií – BAV versus TAV fenotyp.....	8
5.1 Soubor a metodika	8
5.2 Výsledky	11
5.3 Diskuse	14
6. Sérové koncentrace TGF-β1 u pacientů s nesyndromickou dilatací ascendentní aorty.....	15
6.1 Soubor a metodika	15
6.2 Výsledky	17
6.3 Diskuse	21
7. Závěry	24
8. Literatura	25
9. Přehled publikační činnosti autora.....	27

1. Souhrn

Etiologie dilatace ascendentní aorty u pacientů s nesyndromální dilatací ascendentní aorty není jednoznačně určena a může být multifaktoriální při které se uplatňují faktory hemodynamické nebo genetické. Určení etiologie a eventuálních markerů progresu dilatace aortální stěny je důležité, neboť právě etiologie podmiňuje riziko vzniku katastrofických cévních komplikací, jako například vznik aortální disekce (AD). Publikací na toto téma je však nedostatek a jejich výsledky jsou rozporuplné.

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto celkem 376 pacientů z klinické databáze našeho pracoviště. Tito pacienti podstoupili buď elektivní operaci pro dilataci ascendentní aorty (DAA) nebo urgentní operaci pro aortální disekci (AD). Jednalo se o izolovaný výkon na ascendentní aortě nebo v kombinaci s výkonem na aortální chlopni. Po excizi byly vzorky ascendentní aorty histologicky vyšetřeny. Při histologickém vyšetření jsme zjistili statisticky vyšší stupeň histopatologických změn u pacientů s trikuspidální aortální chlopní (TAV) ve srovnání s pacienty s bikuspidální aortální chlopní (BAV) ($P < 0,001$). Korelace však byla nevýznamná pro všechny proměnné, při porovnání průměru aorty a histologických abnormalit nebo věku a histologických abnormalit u pacientů s BAV i TAV. Naše studie poukazuje na vyšší výskyt závažných histologických změn aortální stěny u pacientů s TAV ve srovnání s pacienty s BAV.

V navazující, prospektivní studii, byly vyhodnoceny koncentrace TGF- β 1 v plazmě 50 pacientů, kteří měli TAV nebo BAV s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou a podstoupili operaci. Stanovení referenčního rozmezí TGF- β 1 bylo provedeno na základě zjištění koncentrace TGF- β 1 v kontrolním souboru 40 dobrovolníků. Zjistili jsme statisticky signifikantní rozdíl v hladinách TGF- β 1 mezi pacienty s dilatací aorty a kontrolním souborem (32,5 ng/ml vs. 63,92 ng/ml; $P < 0,001$), dále mezi pacienty s nedilatovanou aortou, ale s onemocněním aortální chlopně a kontrolním souborem (27,68 ng/ml vs. 63,92 ng/ml; $P < 0,001$). Mezi souborem DAA a souborem non-DAA nebyl statisticky významný rozdíl. Korelace mezi hladinami TGF- β 1 a průměrem ascendentní aorty a také stupněm histopatologických změn ascendentní aorty nebyly statistické významné.

Cílem této práce je zhodnocení histologických abnormalit stěny ascendentní aorty u pacientů s bikuspidální (BAV) a trikuspidální (TAV) aortální chlopní a dále porovnat hladiny transformujícího růstového faktoru beta-1 (TGF- β 1) jako potenciálního markeru dilatace ascendentní aorty u vybraných skupin pacientů.

Na základě výsledku naší studie můžeme konstatovat, že samotná koncentrace TGF- β 1 nespĺňuje kritéria pro specifický marker dilatace ascendentní aorty. Koncentrace TGF- β 1 je však citlivá na aortální valvulopatii-aortopatii.

2. Summary

Histopathological changes of ascending aorta and serum concentration of transforming growth factor in patients with proven aortopathy

The etiology of ascending aorta dilation in patients with nonsyndromic ascending aortic aneurysm is not clearly defined and may be multifactorial. Haemodynamic or genetic factors are involved. Determination of the etiology and eventual markers of progression of aortic wall dilatation is important because it is the etiology that determines the risk of catastrophic vascular complications, such as aortic dissection (AD). However, publications on this topic are scarce and their results are contradictory.

A total of 376 patients from the clinical database of our institution were included in the retrospective analysis. These patients underwent either elective surgery for dilatation of the ascending aorta (DAA) or emergency surgery for AD. This was an isolated procedure on the ascending aorta or in combination with an aortic valve procedure. After excision, samples of the ascending aorta were histologically examined. On histological examination, we found significantly higher degree of involvement in samples from patients with TAV compared with patients with BAV ($P < 0.001$). However, the correlation was weak for all variables when aortic diameter and histological abnormalities or age and histological abnormalities were compared in patients with both BAV and TAV. Our study indicates a higher incidence of severe histological changes of the aortic wall of dilated ascending aorta in patients with TAV compared with patients with BAV.

In a prospective study, plasma TGF- β 1 concentrations were evaluated in 50 patients who had TAV or BAV with normal or dilated ascending aorta and underwent surgery. The reference range of TGF- β 1 was determined by examining the TGF- β 1 concentration in a control group consisting of 40 volunteers. We found a significant difference in TGF- β 1 levels between the patients with aortic dilatation and the control group (32.5 vs. 63.92; $P < 0.001$), and between the patients with non-dilated aorta but aortic valve disease and the control group (27.68 vs. 63.92; $P < 0.001$). There was no statistically significant difference between the DAA group and the non-DAA group. The correlations between TGF- β 1 levels and the diameter of the ascending aorta as well as the degree of histopathological changes of the ascending aorta were statistically nonsignificant.

The aim of the present study is to evaluate the histological abnormalities of the ascending aortic wall in patients with bicuspid (BAV) and tricuspid (TAV) aortic valves and to compare the levels of transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) as a potential marker of ascending aortic dilatation in selected groups of patients.

Based on the result of our study, we can conclude that TGF- β 1 concentration alone does not meet the criteria to be a specific marker of ascending aortic dilatation, but it is sensitive to aortic valvulopathy-aortopathy.

3. Úvod do problematiky

Dilatace ascendentní aorty (DAA) je stav, kdy dochází k progresivní a lokalizované dilataci proximální oblasti ascendentní aorty, která může být potenciálně život ohrožující [1]. Incidence nově diagnostikovaných aneurysmat v České republice je přibližně 6-10 /100 000 /rok. Incidence akutních disekcí aorty typu A je pak přibližně 3-8 /100 000 /rok [2, 3].

Patogeneze histologických změn stěny aorty podléhající vývoji aneurysmatu je stále kontroverzní. Pravděpodobně proto, že neexistuje žádný konsensus, zda jsou pozorované histologické změny způsobeny primárně defekty pojivové tkáně, nebo se jedná o změny sekundární v důsledku hemodynamických sil, nebo o kombinaci obou faktorů [4].

Určení vlastní etiologie aortální dilatace je důležité, neboť právě etiologie podmiňuje riziko vzniku katastrofálních cévních komplikací (jako například aortální disekce). Dilatace ascendentní aorty je typickým znakem u pacientů s Marfanovým syndromem (MS) [5]. MS je autozomálně dominantní genetická porucha spjatá s mutacemi genu *FBN1*, jenž kóduje fibrilin-1, který hraje zásadní roli v regulaci transformujícího růstového faktoru beta-1 (TGF- β 1). TGF- β 1 je velký proteinový komplex, který váže v extracelulárním prostoru další proteiny včetně fibrilinu-1, který zpětně inhibuje jeho aktivitu a tím omezuje jeho schopnost stimulovat receptory buněčného povrchu. Mutace genu *FBN1* vede k aktivaci TGF- β 1 fibrilinem-1 a tím zvyšuje jeho biologickou dostupnost, která vede ke zvýšené proliferaci buněk hladké svaloviny a její časné apoptóze. U pacientů s MS je typickým nálezem při histopatologickém vyšetření ascendentní aorty Erdheimova degenerace (ED), která se projevuje jako ztráta elastických vláken, zmnožení hlenových substancí v extracelulárním prostoru a apoptóza buněk hladké svaloviny v médii stěny [6].

Existují hypotézy, že koncentrace sérového TGF- β 1 je úzce spjata s patogenezí dilatace ascendentní aorty u pacientů s MS a může být prognostickým biologickým ukazatelem progresu dilatace aorty. Reakce buněk hladké svaloviny aortální stěny na hemodynamické zatížení strukturálně defektní aorty je primárním hnacím motorem u onemocnění hrudní aorty. Nadměrná aktivita TGF- β u pacientů s postižením aorty je pak sekundárním projevem následných reparačních procesů.

Ačkoliv medikamentózní léčba arteriální hypertenze je schopna zpomalit dilataci cévní stěny, jedinou prevencí pozdních komplikací je včasná chirurgická léčba – náhrada dilatované aorty. Současná americká a evropská doporučení kardiologické společnosti [7, 8] se v zásadě shodují v tom, že hlavním kritériem pro elektivní chirurgickou resekci aneurysmatu hrudní aorty je velikost průměru aorty. Významným omezením těchto doporučení je, že rozměry byly stanoveny na základě měření průměru po disekci aorty, který je obvykle větší než velikost průměru před disekcí [9]. Pro nesyndromická asymptomatická aneurysmatická onemocnění aorty je indikací průměr pro elektivní náhradu ascendentní aorty průměr 5,5 cm [7, 10].

Podle mnoha studií a mezinárodních doporučení je limitem, indikujícím chirurgickou léčbu, průměr ascendentní aorty větší než 5,5 cm [10]. Obecně je ale známo, že k disekcím dochází již při minimální, případně žádné dilataci ascendentní aorty. Dle dat z mezinárodního registru aortálních disekcí (IRAD) je zřejmé, že přibližně 60 % aortálních aneurysmat disekuje již při průměru menším než 5,5 cm [11]. Přibližně polovina pacientů s akutní disekcí ascendentní aorty umírá ještě před tím, než se dostane do zdravotnického zařízení, kde je možná adekvátní kardiologická léčba.

Vzhledem k velmi vysoké mortalitě akutní disekce ascendentní aorty (až 70 %) [12], je zásadní včas identifikovat rizikové skupiny pacientů, zahájit jejich pravidelné sledování a navrhnout profylaktickou chirurgickou léčbu na podkladě morfologického a biochemického vyšetření.

Úzká spolupráce kardiologa, klinického biochemika, kardiochirurga, rentgenologa a dalších lékařských specializací bude postupem času nabývat větší důležitosti pro optimální přístup k léčbě pacientů s aneurysmatem hrudní aorty.

4. Cíle disertační práce

1. Porovnat závažnost histopatologických změn ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.
2. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a průměrem aorty.
3. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a věkem pacienta.
4. Porovnat sérovou koncentraci TGF- β 1 u pacientů s trikuspidální a bikuspidální aortální chlopní a pacientů s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou.
5. Zjistit míru korelace mezi sérovou koncentrací TGF- β 1 a průměrem stěny aorty.
6. Zjistit míru korelace mezi sérovou koncentrací TGF- β 1 a histopatologickými změnami ve stěně aorty.

5. Histopatologické změny ascendentní aorty u pacientů s aortopatií – BAV versus TAV fenotyp

5.1 Soubor a metodika

Jednalo se o retrospektivní studii, do které bylo zařazeno celkem 458 pacientů, kteří podstoupili buď elektivní náhradu ascendentní aorty pro DAA nebo urgentní operaci pro aortální disekci. Izolovaně, nebo s výkonem na aortální chlopní (náhrada nebo záchovná operace aortální chlopně) v období mezi květnem 2007 a zářím 2019.

Ze studie byli vyřazeni pacienti se známou poruchou pojivové tkáně (např. Marfanův syndrom), s anamnézou předchozí operace srdce (reoperace) nebo pacienti s unikuspidální aortální chlopní (UAV).

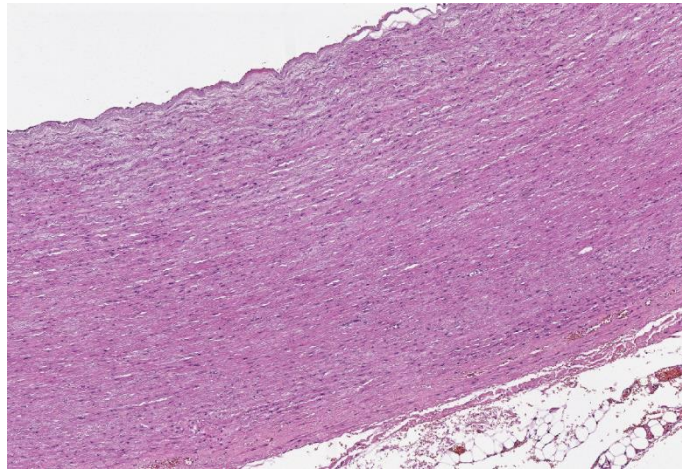
Po použití vylučovacích kritérií bylo k analýze zahrnuto celkem 376 pacientů, kteří byli následně rozděleni do 2 souborů: BAV (209 pacientů - 55,6 %) a TAV (167 pacientů - 44,4 %).

Demografické údaje pacientů a perioperační údaje byli získány z klinických záznamů a retrospektivně zhodnoceny.

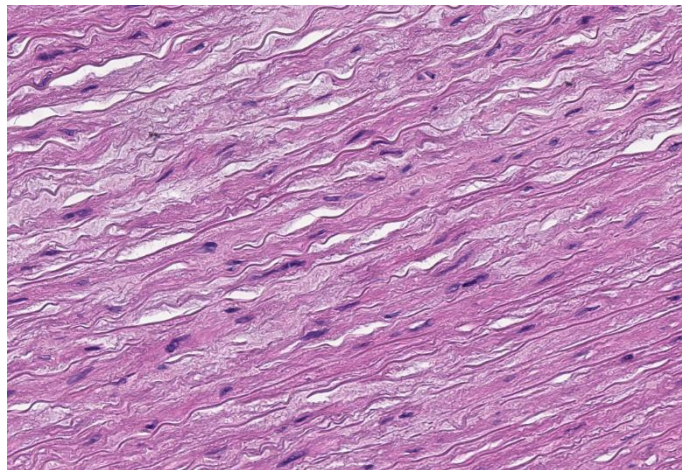
Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové dne 11. dubna 2017 (201705 S13P). Informovaný souhlas pacienta se zařazením do studie nebyl nutný

vzhledem retrospektivnímu charakteru analýzy. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s operací.

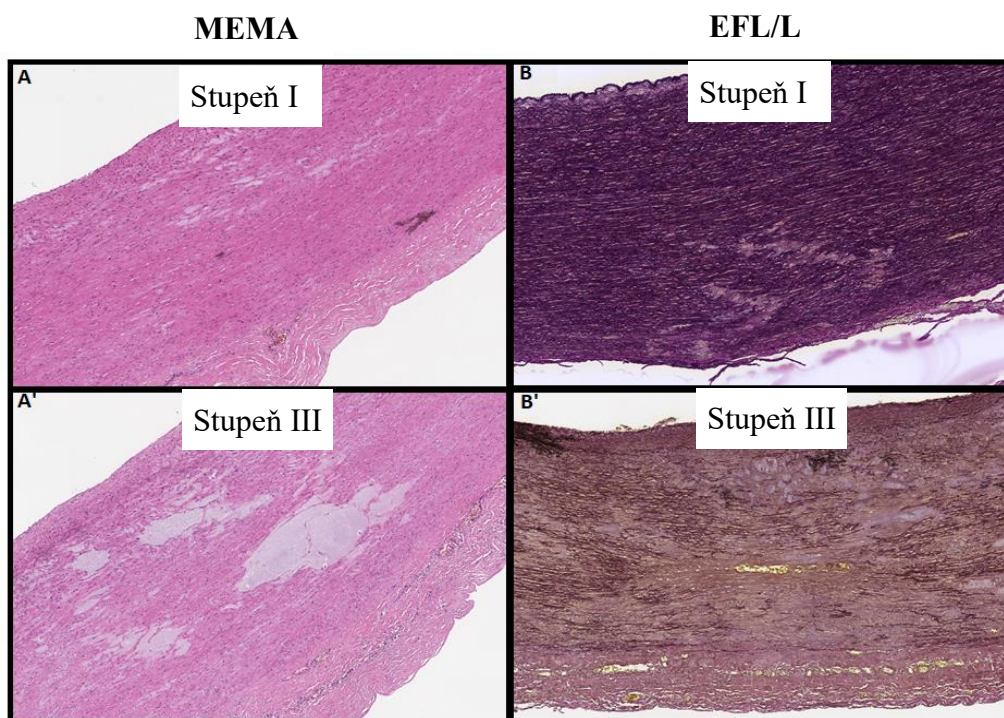
Vzorky aortální stěny byly odebrány z resekovaných aort 376 pacientů. Bylo vyšetřeno nejméně šest vzorků z celého obvodu aorty po fixaci formalinem. Dle potřeby byly vzorky odvápněny, poté zalaty do parafinu a nakrájeny na mikrotomu. Morfologie stěny aorty byla hodnocena barvením hematoxylin-eosinem (HE) a speciálním barvením elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika) (Obr. 1, 2, 3). Vzorky vyšetřil a semikvantitativně vyhodnotil klinický patolog. Histologické hodnocení vzorků vycházelo z doporučených postupů pro hodnocení patologických nálezů v aortě [13].



Obr. 1: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – normální aorta Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem



Obr. 2: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – normální aorta zvětšení 100x. příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem



Obr. 3: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – stupně degenerace

Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem a Elastica van Gieson (A) Barvení hematoxylin-eosinem (HE) akumulace mukoidních extracelulárních substancí (MEMA), stupeň I a (A') akumulace mukoidních extracelulárních substancí stupeň III. (B) Barvení elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika) fragmentace a ztráta elastických vláken (EFF/L), stupeň I a fragmentace a (B') ztráta elastických vláken (EFF/L), stupeň III

Hodnocené parametry v rámci mediální degenerace zahrnovaly:

1. fragmentaci a ztrátu elastických vláken (EFF/L), stupeň 0–III;
2. akumulaci mukoidních extracelulárních substancí (MEMA), stupeň 0–III;
3. ztrátu jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps (SMCNL/LMC), stupeň 0–III;
4. mediální fibrózu (MF), stupeň 0–III.

Bylo použito semikvantitativní hodnocení, kdy stupeň 0 znamená normální nález (bez postižení), stupně I, II a III pak lehké, střední a těžké postižení.

Výsledná histopatologická diagnóza byla stanovena jako mediální degenerace se zastoupením jejích jednotlivých složek (EFF/L + MEMA + SMCNL/LMC + MF), aterosklerózy, chronické aortitidy (včetně případů IgG4 aortitidy) a normální aorty.

5.2 Výsledky

Tabulka 1 shrnuje základní demografické charakteristiky obou podsouborů. Kromě věku pacientů jsme nezjistili žádné statisticky významné rozdíly v demografii pacientů BAV a TAV ($P < 0,01$). Pacienti s BAV byli v průměru o 6 let mladší, než pacienti s TAV. U TAV pacientů byl zjištěn vyšší výskyt arteriální hypertenze (81,4 % vs. 67,0 %; $P < 0,05$). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v pohlaví pacientů v obou souborech.

Co se týče klinických parametrů jsme zjistili statisticky významně větší průměr aortálního kořene a sinotubulární junkce u pacientů s TAV ($P < 0,001$). Tito pacienti měli častěji aortální regurgitaci ($P < 0,001$). Na druhou stranu pacienti s BAV měli častější výskyt aortální stenózy nebo kombinovanou aortální vadu ($P < 0,001$).

Histologická analýza odhalila vyšší stupeň EFF/I a MEMA u pacientů s TAV ve srovnání s BAV pacienty ($P < 0,001$). Statisticky významný rozdíl byl ve výskytu ztráty jader hladkosvalových buněk/laminárního mediálního kolapsu, který byl častější u pacientů s TAV ($P < 0,01$). Pokud jde o mediální fibrózu, nebyl mezi skupinami statisticky významný rozdíl (Tab. 2).

Nález v histologických vzorcích byly v obou souborech odlišné. Výskyt MD a aortitidy (imunoglobulin G4) byly v statisticky významně vyšší ve skupině TAV ($P < 0,001$). Celkový výskyt aterosklerózy byl v obou skupinách podobný. Vzorky aortální stěny od pacientů s BAV měly neočekávaně statisticky významně vyšší výskyt nálezů bez histopatologických abnormalit ($P < 0,001$) (Tab. 3).

Dále jsme zjistili pouze slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami ve všech zvažovaných proměnných (Tab. 4). Pokud jde o průměr aorty, zjistili jsme statisticky významnou korelaci pro EFF/I ($P = 0,003$) a MEMA ($P = 0,003$) pouze u pacientů s BAV. Tabulka 5 ukazuje výsledky slabé korelace podle Spearmana mezi věkem a histologickými abnormalitami.

Tab. 1: Demografická a klinická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
Věk (rok), \pm SD (min–max)	56 \pm 13 (18–80)	62 \pm 11 (22–83)	<0,01
Muž, n (%)	153 (73,2)	115 (68,9)	N
Arteriální hypertenze, n (%)	140 (67,0)	136 (81,4)	<0,05
Dyslipidémie, n (%)	76 (36,4)	64 (38,3)	N
Diabetes mellitus, n (%)	26 (12,4)	24 (14,4)	N
Kuřák, n (%)	58 (27,8)	40 (24,0)	N
Funkční onemocnění, n (%)			

- bez významné vady	11 (5,3)	25 (15,0)	<0,001
- aortální stenóza	66 (31,6)	9 (5,4)	
- aortální insuficience	93 (44,5)	123 (73,6)	
- Kombinovaná aortální vada	39 (18,6)	10 (6,0)	
Průměr aorty (mm), ± SD (min–max)	50 ± 7,2 (34–83)	51 ± 10 (30–92)	N
Průměr anulu (mm), ± SD (min–max)	26 ± 3 (20–37)	25 ± 3 (19–37)	N
Průměr sinusu (mm), ± SD (min–max)	43 ± 7 (28–69)	48 ± 9 (27–75)	<0,001
Průměr STJ (mm), ± SD (min–max)	37 ± 6 (23–55)	42 ± 7 (29–67)	<0,001
Disekce aorty, n (%)	10 (4,8)	58 (34,7)	<0,001

BAV - Bikuspidální aortální chlopeč, max - maximální hodnota, min - minimální hodnota, N – Nevýznamné, SD - směrodatná odchylka, STJ - sinotubulární junkce, TAV - Trikuspidální aortální chlopeč

Tab. 2: Histologická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
EFF/L			<0,001
0	174	79	
1 nízké	6	11	
2 střední	5	8	
3 vysoké	24	69	
MEMA			<0,001
0	145	88	
1 nízké	7	9	
2 střední	30	8	
3 vysoké	27	62	

SMCNL/LMC			<0,01
0	203	140	
1 nízké	5	18	
2 střední	0	3	
3 vysoké	1	6	
MF			N
0	187	147	
1 nízké	0	0	
2 střední	0	0	
3 vysoké	22	20	

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substanci, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeč, 0 - normální nález

Tab. 3: Histologická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
MD, n (%)	31 (14,8)	57 (34,1)	<0,001
MF, n (%)	22 (10,5)	20 (12,0)	N
IgG4 aortitida, n (%)	0 (0)	18 (10,8)	<0,001
Ateroskleróza, n (%)	1 (0,5)	4 (2,4)	N
Bez histopatologických nálezů, n (%)	155 (74,2)	68 (40,7)	<0,001

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, IgG - imunoglobulin G, MD - mediální degenerace, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, TAV - trikuspidální aortální chlopeč.

Tab. 4: Spearmanova korelace histologických abnormalit a průměru ascendentní aorty (BAV versus TAV):

Histologická abnormalita	BAV (n = 209) (56 %)		TAV (n = 167) (44 %)	
	Spearman	P – hodnota	Spearman	P – hodnota
EFF/L	0,1232	0,003	0,1940	0,04
MEMA	0,1414	0,003	0,1184	0,20
SMCNL/LMC	0,0025	0,62	0,2675	<0,001
MF	0,1203	0,23	0,0365	0,23

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken; MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substancí, MF - mediální fibróza; N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeč

Tab. 5: Spearmanova korelace histologických abnormalit a věku (BAV versus TAV)

Histologická abnormalita	BAV (n = 209) (56 %)		TAV (n = 167) (44 %)	
	Spearman	P – hodnota	Spearman	P – hodnota
EFF/L	-0,0716	0,33	-0,0867	0,26
MEMA	-0,1728	0,15	-0,0901	0,17
SMCNL/LMC	0,0977	0,18	0,2165	0,01
MF	0,0419	0,48	-0,0198	0,68

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substancí, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeč

5.3 Diskuse

Chirurgická léčba pacientů s bikuspidální aortální chlopní (BAV) a dilatací ascendentní aorty zůstává kontroverzní. V tomto ohledu EACTS doporučují u pacientů s BAV resekci kořene aorty nebo ascendentní části aorty, pokud je její průměr >45 mm. Naproti tomu je tento postup u pacientů s TAV doporučován pouze v případě, že průměr aorty je >55 mm [9].

Nedávné klinické důkazy však nepodporují takový agresivní přístup u pacientů s BAV. Klinické zdůvodnění přístupu k aortopatii BAV je většinou založen na pitevních studiích [13],

kteří naznačují horší přežití po náhradě aortální chlopně u pacientů s BAV [14] a pokračující zvětšování ascendentní aorty po aortální náhradě [15].

BAV však nemůže být sama o sobě platným argumentem pro nižší hranici průměru aorty pro chirurgickou resekci, protože BAV je spojena s dilatací, která by mohla vést k disekci. Další studie také naznačují méně maligní průběh u pacientů s BAV (13). Klinická doporučení tedy nejsou založena na histologickém nálezů ascendentní aorty u BAV ani TAV.

Výsledky naší studie naznačují, že histologické abnormality ve stěně aorty u pacientů s (BAV) nejsou horší než u pacientů s (TAV). Naopak, výsledky ukazují, že histologické změny u pacientů s BAV jsou méně závažné, než u pacientů s TAV.

Vzorky odebrané od jedinců s TAV vykazovaly horší histologické změny ve třech ze čtyř hodnocených histologických proměnných. Navíc, při detailnějším rozdělení histopatologických jednotek, se tato kontroverze prohlubuje, protože pozorovaný trend naznačuje závažnější onemocnění u pacientů s TAV (například cystickou mediální nekrózu).

Toto zjištění je v souladu se studií publikovanou Heng *et al.* [16], kteří také pozorovali nižší výskyt histopatologických abnormalit ve vzorcích aorty u pacientů s BAV ve srovnání s pacienty s TAV. Obdobné výsledky publikoval Bechtel *et al.* [17]. Výskyt histologických abnormalit ve spojení s dilatací aorty je logickým předpokladem. Dilatace aorty by měla být považována za strukturální poruchu, která zatím nemá fatální následky. Z toho plyne neobvyklé zjištění, že alespoň určitý stupeň dilatace je normální v přítomnosti BAV, ale nikdy ne u TAV. Toto by mohlo vysvětlit závažnost histologických abnormalit pozorovaných u pacientů s TAV ve srovnání s pacienty s BAV v naší studii.

To však může být v rozporu s nálezy jiných studií, stejně jako našim zjištěním, která prokázala slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami.

Našli jsme také slabou korelaci mezi věkem a výskytem histologických abnormalit, což je v souladu se studií, kterou publikovali Okamoto *et al.* [18], kteří shodně zjistili na věku závislou změnu v histologických parametrech elastických vlastností aortální stěny, i když bez významných rozdílů mezi pacienty s TAV a BAV.

Navzdory limitacím naší studie se domníváme, že tato zjištění pozitivně přispívají k diskusi o indikaci a načasování vlastního chirurgického zákroku při dilataci aorty spojené s BAV. Naše data naznačují, že by měl být zvážen konzervativnější přístup k aortě s BAV. Dřívější studie naznačovaly maligní chování u aorty s BAV, zatímco nedávné studie naznačují spíše benigní průběh.

6. Sérové koncentrace TGF- β 1 u pacientů s nesyndromickou dilatací ascendentní aorty

6.1 Soubor a metodika

Do prospektivní studie, bylo zařazeno 50 pacientů, kteří podstoupili operaci na Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK). 30 pacientů s aneurysmatem ascendentní aorty a 20 pacientů s izolovanou stenózou či insuficiencí na aortální chlopni v letech 2017–2020. Tabulka 6 uvádí demografickou a klinickou charakteristiku souborů.

Dva soubory pacientů (dilatace ascendentní aorty (DAA) (n = 30) vs. nedilatovanou ascendentní aortou (NDAA) (n = 20) byly dále rozděleny do čtyř podskupin na základě morfologie aortální chlopně a průměru aorty: 16 pacientů mělo dilatovanou aortu a bikuspidální aortální chlopně (DAABAV); 14 mělo dilatovanou aortu a trikuspidální aortální chlopně (DAATAV); 15 mělo nedilatovanou aortu a bikuspidální aortální chlopně (NDAA-BAV); a 5 mělo nedilatovanou aortu a trikuspidální chlopně (NDAA-TAV).

Kontrolní soubor (CG) (n = 40) byl vybrán ze zdravých dobrovolníků z řad zaměstnanců FNHK. Vzorky krve byly odebrány 50 pacientům před operací a také kontrolní skupině. Ze studie byly vyloučeny osoby s vrozenými aortopatiemi, syndromatické dilatace aorty a s endokarditidou.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové (201706 S13P). Před operací každý pacient podepsal informovaný souhlas. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s operací.

Tab. 6: Demografická a klinická charakteristika souborů podle velikosti aorty a v kontrolním souboru

	DAA	NDAA	CG	P
	N=30	N=20	N=40	
Věk (rok), n (%)	48,5 (37,8–57,3)	46 (40,5–48,5)	39,5 (32,3–45,5)	<0,05
Pohlaví (žena), n (%)	3 (10)	5 (25)	19 (47,5)	<0,01
Index tělesné hmotnosti (BMI), ± SD (min–max)	28,8 (25,8–30,9)	28,9 (24,4–31,0)	24,9 (23,9–27,1)	<0,001
Arteriální hypertenze, n (%)	13 (43,3)	4 (20)	0 (0)	<0,001
Ischemická choroba srdeční, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	N
Diabetes mellitus, n (%)	1 (3,3)	1 (5)	0 (0)	N
Dyslipidémie, n (%)	8 (26,7)	2 (10)	0 (0)	<0,001
Kreatinin (μmol/l), ± SD (min–max)	85 (75–96)	81,5 (70,5–97,5)	79,5 (65,5–93,8)	N
CRP (mg/l), ± SD (min–max)	1,75 (0,78–2,4)	1,2 (0,65–2,08)	0,75 (0,3–2,05)	N
Leukocyty 10*9/l, ± SD (min–max)	7,11 (6,2–8,05)	6,4 (5,16–7,38)	6,71 (5,44–7,61)	N

Aortální anulus (mm), ± SD (min–max)	27,5 (25,0–30,0)	26 (23,0–30,0)	20 (0–21,8)	<0,001
Aortální sinus (mm), ± SD (min–max)	50 (43,8–57,3)	40 (34,5–43,0)	33,5 (30,0–35,0)	<0,001
Ascendentní aorta (mm), ± SD (min–max)	51 (46,8–57,0)	39,5 (35,8–44,5)	30 (27,3–33,8)	<0,001
BAV, n (%)	16 (53,3)	15 (75)	0 (0)	<0,001
- Aortální stenóza, n (%)	2 (6,7)	4 (20)	0 (0)	<0,01
- Aortální insuficience, n (%)	12 (40)	9 (45)	0 (0)	<0,001
- Kombinovaná aortální vada, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	N
TAV, n (%)	14 (46,7)	5 (15)	40 (100)	<0,001
- Aortální stenóza, n (%)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	N
- Aortální insuficience, n (%)	13 (43,3)	2 (10)	2 (5)	<0,001
- Kombinovaná aortální vada, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, CG - kontrolní soubor; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta, TAV - trikuspidální aortální chlopeň.

6.2 Výsledky

Tabulka 6 shrnuje demografické a klinické charakteristiky souborů DAA versus NDAA. Kromě statisticky vyššího výskytu arteriální hypertenze a dyslipidémie ve skupině DAA ($P < 0,001$) jsme nenalezli žádné statisticky významné rozdíly v demografických parametrech mezi oběma soubory (DAA versus NDAA).

Z hlediska klinických parametrů jsme zjistili statisticky významné rozdíly mezi soubory DAA a NDAA ve frekvenci bikuspidální aortální chlopně. Kontrolní soubor ($n = 40$) zahrnoval 19 žen a 21 mužů s mediánem věku 39,5 let, z nichž žádný neměl onemocnění aortální chlopně nebo ascendentní dilataci aorty.

Hodnoty TGF- β 1 ve třech analyzovaných souborech jsou uvedeny v tabulce 7. Průměrná koncentrace TGF- β 1 byla: DAA 32,5 (28,37–40,03) ng/ml; NDAA 27,68 (25,46–38,24) ng/ml; kontrolní soubor 63,92 (50,49–77,22) ng/ml.

Zjistili jsme statisticky významný dvojnásobný pokles hladin TGF- β 1 ve vzorcích krve pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem (32,5 vs. 63,92; $P < 0,001$), stejně jako statisticky významný 2,3násobný pokles u pacientů s nedilatovanou aortou (27,68 vs. 63,92; $P < 0,001$).

Mezi soubory DAA a NDAA nebyl žádný statisticky významný rozdíl v hladinách TGF- β 1 (32,5 vs. 27,68; $P < 0,365$) (Tab. 8). Při porovnání fenotypu aortální chlopně, BAV a TAV, bylo zjištěno, že koncentrace TGF- β 1 jsou opět statisticky významně odlišné mezi BAV skupinou a kontrolním souborem ($P < 0,001$) a TAV souborem a kontrolním souborem ($P < 0,001$). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s BAV a TAV nezávisle na dilataci.

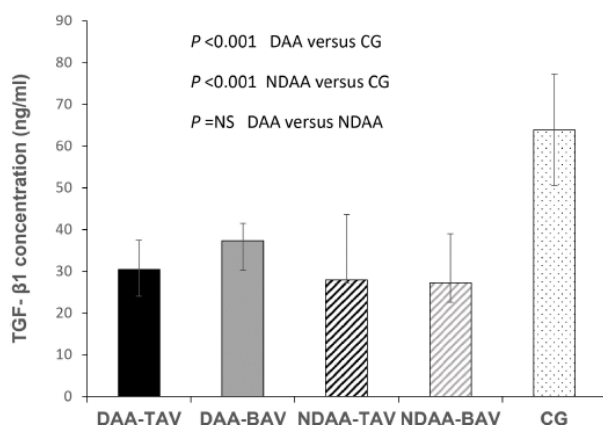
Při rozdělení do podskupin na základě fenotypu aortální chlopně a velikosti ascendentní aorty, nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladinách TGF- β 1 mezi DAA-TAV a DAA-BAV [30,39 (24,1–37,44) vs. 37,35 (30,27–41,5); $P = 0,19$], ani mezi NDAA-TAV a NDAA-BAV [27,94 (27,19–43,66) vs. 27,22 (22,57–39,03); $P = 0,337$] (Obr. 4).

Při srovnání pacientů s BAV a velikosti ascendentní aorty také nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi DAA-BAV a NDAA-BAV [37,35 (30,27–41,5) vs. 27,22 (22,57–39,03); $P = 0,26$].

Tab. 7: Sérová koncentrace TGF- β 1 v souborech DAA versus NDAA a v kontrolním souboru

	DAA	NDAA	CG	P
	N=30	N=20	N=40	
TGF- β 1 (ng/ml),	32,50 (28,37–40,03)	27,68 (25,46–38,24)	63,92 (50,49–77,22)	<0,001

CG - kontrolní skupina; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatované ascendentní aorta, koncentrace jsou uvedeny jako medián (IQR).



Obr. 4: Sérové koncentrace TGF- β 1 u pacientů s dilatovanou a nedilatovanou aortou podle kuspidity aortální chlopně

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, CG - kontrolní soubor; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta, TAV - trikuspidální aortální chlopeč.

Zjistili jsme, že korelace mezi hladinou TGF- β 1 a věkem nebo průměrem ascendentní aorty, stejně jako velikostí anulu a sinusu, je pro všechny studované proměnné slabá (Tab. 8).

Nebyla zjištěna statisticky významná korelace mezi hladinami TGF- β 1 a stupněm histopatologických abnormalit ascendentní aorty (Tab. 9).

Tab. 8: Spearmanova korelační analýza sérové koncentrace TGF- β 1 vs. věk a rozměr aorty podle dilatace aorty

	DAA+NDAA		DAA	
	N=50	Spearman P-hodnota	N=30	Spearman P-hodnota
Věk	- 0,737	0,653	- 0,194	0,328
Aortální anulus	- 0,107	0,443	- 0,0159	0,674
Aortální sinus	- 0,0111	0,934	- 0,101	0,782
Ascendentní aorta	0,218	0,484	- 0,169	0,933

	NDAA		CG	
	N=20	Spearman P-hodnota	N=40	Spearman P-hodnota
Věk	0,0849	0,653	0,227	0,244
Aortální anulus	- 0,106	0,374	- 0,0634	0,309
Aortální sinus	- 0,111	0,673	0,261	0,101
Ascendentní aorta	0,126	0,36	0,383	0,0738

CG - kontrolní soubor, DAA - dilatovaná ascendentní aorta, NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta.

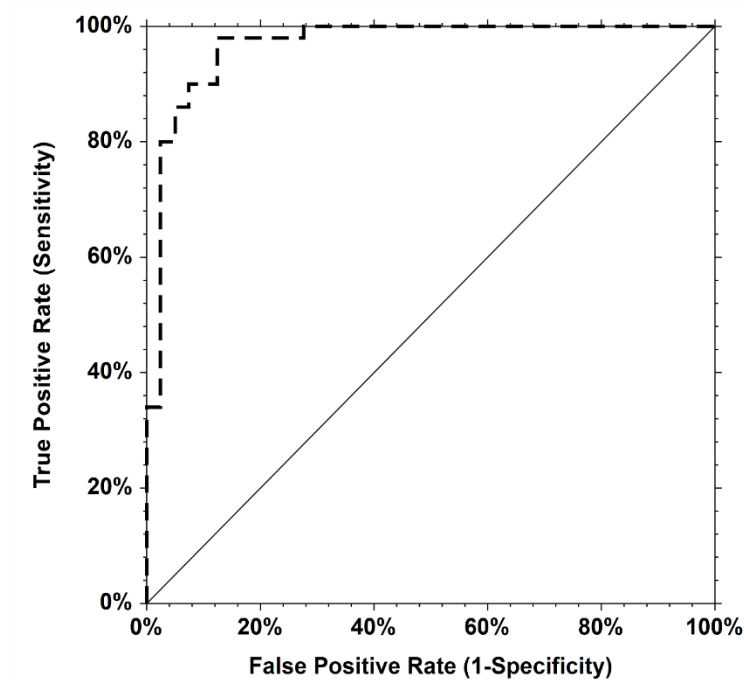
Tab. 9: Sérové koncentrace TGF- β 1 dle histopatologického nálezu

	N	TGF- β 1	P-hodnota
EFF/L			0,593
0	16	30,7 (29,25–40,05)	
1 nízké	0	žádné	
2 střední	2	29,16 (13,6–44,72)	
3 vysoké	12	31,29 (27,49–39,11)	
MEMA			0,603
0	11	36,67 (28,86–41,98)	
1 nízké	4	24,06 (14,5–41,27)	
2 střední	1	40,03	
3 vysoké	14	31,36 (28,67–38,13)	
SMCNL/LMC			0,705
0	21	32,27 (26,09–42)	
1 nízké	2	34,01 (30,91–37,11)	
2 střední	1	40,03	
3 vysoké	6	31,71 (25,86–38,13)	
MF			0,887
0	19	36,67 (26,9–41,98)	
1 nízké	2	36,47 (30,91–42,03)	
2 střední	4	27,76 (15,25–32,45)	
3 vysoké	5	32,74 (29,66–38,68)	

EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulární substance, MF - Mediální fibróza, SMCNL/LMC - Ztráta buněčných jader hladkého svalstva/laminární mediální kolaps, koncentrace jsou vyjádřeny jako medián (IQR).

ROC křivka - grafické vyjádření umožňující posoudit vypovídací schopnost diagnostického testu v závislosti na jeho senzitivitě a specificitě.

Plocha pod ROC křivkou (AUC) pro koncentraci TGF- β 1 jako prediktor aortální valvulopatie-aortopatie byla 0,967. Standardní chyba AUC byla 0,018 a 95% interval spolehlivosti byl 0,901–0,989. Mezní bod (cut-off) byl stanoven na hodnotě 48,72 ng/ml, s citlivostí 0,980 a specificitou 0,875. Tento mezní bod umožňuje rozlišení přítomnosti nebo nepřítomnosti uvedeného onemocnění s vysokou citlivostí a specificitou (Obr. 5).



Obr. 5: ROC křivka TGF-β1:

Plocha pod křivkou = 0.9670 pro predikci aortální valvulopatie-aortopatie
 ROC - Receiver Operating Characteristic curve

6.3 Diskuse

Guidelines the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) doporučují resekci kořene aorty nebo ascendentní aorty, pokud průměr přesahuje 45 mm [10][10][10][10] (Vahanian et al., 2022) u pacientů s bikuspidální aortální chlopní (10). U pacientů s BAV a s rizikovými faktory, bez nutnosti operace chlopně, doporučují operační řešení při průměru aorty ≥ 50 mm. U všech pacientů se doporučuje operace při průměru aorty ≥ 55 mm. Klinické zdůvodnění tohoto přístupu k aortopatii je primárně založeno na pitevních studiích [13]. V současnosti se stále hledají plazmatické biomarkery s dostatečnou diagnostickou přesností, které by mohly sloužit jako screeningový nástroj pro pacienty s dilatací ascendentní aorty. Tyto biomarkery by umožnily detekci onemocnění v rané fázi, kdy pacienti často nevykazují žádné příznaky, a předešly by potenciálně fatálním komplikacím. Zatím však nebyl identifikován žádný biomarker, který by splňoval tyto požadavky [19, 20].

Bylo zkoumáno několik potenciálních biomarkerů souvisejících s aortopatií. Zánět hraje důležitou roli ve vývoji aneuryzmatu aorty, a proto byly zkoumány chemokiny uvolňované imunitními buňkami, jako IL-1 β , IL-6, IFN- γ a TNF- α . Tyto cytokiny byly zjištěny ve zvýšené koncentraci v periferní krvi pacientů s aneuryzmatem aorty [21-23]. Další potenciální

biomarkery zahrnují zvýšené hladiny d-dimerů a hypersenzitivního CRP u pacientů s disekcí aorty. Nicméně, jejich role v screeningu hrudního aneuryzmatu je stále nejasná [24].

Cirkulující mikroRNA se také staly předmětem zájmu jako potenciální biomarkery v mnoha patologických stavech, včetně aneuryzmatu aorty. Byla prokázána jejich úloha v regulaci tvorby aneuryzmatu. Nicméně, zatím neexistuje žádný klinický průlom v jejich využití [25, 26]. Další potenciální biomarkery zahrnují plazmatické metaloproteinázy, produkty pokročilé glykace a další molekuly [19]. Zatím však žádná z těchto látek nemůže být použita v klinické praxi k detekci aneuryzmatu aorty nebo k předpovědi jeho budoucího vývoje. Výzkum v oblasti biomarkerů pro aortopatii a vývoj aneuryzmatu aorty stále pokračuje s cílem najít vhodné biomarkery s dostatečnou diagnostickou přesností.

Několik studií zjistilo, že signální dráha TGF- β 1 je důležitá pro vývoj aneuryzmat břišní a hrudní aorty [19, 20, 27-29]. Tyto nálezy u pacientů s poruchami pojivové tkáně byly publikovány [30]. Hilebrand *et al.* detekovali zvýšené sérové hladiny TGF- β 1 v celém spektru genetických aortálních syndromů [29]. Později Matt *et al.* zjistili významné změny v koncentraci cirkulujícího TGF- β 1 u pacientů s Marfanovým syndromem ve srovnání s kontrolním souborem [31].

V naší studii jsme se zaměřili na hladiny TGF- β 1 v krevní plazmě u pacientů s nesyndromovou dilatací aorty s TAV nebo BAV a u pacientů s nedilatovanou ascendentní aortou a v kontrolním souboru. Zjistili jsme, že hladiny TGF- β 1 v plazmě se statisticky významně liší u pacientů s dilatovanou aortou nebo onemocněním aortální chlopně (valvulopatie) a zdravé populace. Naproti tomu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hladinami TGF- β 1 podle fenotypu aortální chlopně (BAV vs. TAV). Podobné změny v koncentraci TGF- β 1 séra publikoval Forte *et al.* ve studii aortopatie u pacientů s BAV (18). Pozorovali pokles plazmatických hladin u pacientů s BAV ve srovnání s kontrolním souborem. Navíc poměr TGF- β 1/endothelin koreluje s progresí dilatace aorty u pacientů se stenotickou BAV a naznačuje, že by mohl být markerem pro stratifikaci rizika.

Sepetiene *et al.* zjistili významný vztah mezi koncentrací TGF- β 1 a dilatací ascendentní aorty (DAA), ale mechanismus příčiny a následku nebyl stanoven [32]. Ve srovnání s naší studií však byli do studie zařazeni pacienti s akutní disekcí aorty a koncentrace TGF- β 1 v této podskupině se nejvíce lišily od kontrolního souboru. Na rozdíl od studie Rueda-Martínez *et al.* jsme v naší studii zjistili statisticky významné dvojnásobné snížení hladin TGF- β 1 v krvi pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem [30]. Ačkoli jsme zjistili statisticky významně odlišné hodnoty TGF- β 1 mezi DAA a NDAA ve srovnání s kontrolním souborem, nenalezli jsme korelaci mezi koncentracemi TGF- β 1 a velikostí dilatace ascendentní aorty. Také nebyla zjištěna statisticky významná korelace hladin TGF- β 1 a stupně různých histopatologických změn.

Důležitým zjištěním z publikovaných dat jsou nekonzistentní koncentrace TGF- β 1 mezi jednotlivými studiemi. Je třeba poznamenat, že jsme v naší studii změřili sníženou hladinu plazmatické koncentrace TGF- β 1 v souboru pacientů ve srovnání s kontrolním souborem v důsledku procesu aktivace TGF- β 1.

V naší studii byla při analýze vzorků také aktivována latentní forma (LAP) TGF- β 1. Celkové koncentrace TGF- β 1 zahrnovaly jak aktivní, tak latentní formu TGF- β 1, což vysvětluje rozdíl ve výsledky, které publikoval Sapeitene *et al.* [32] a Rueda-Martínez *et al.* [33], ale jsou v souladu se studií publikovanou Fortem *et al.* [19]. Naše výsledky jsou ve srovnání s předchozími studiemi kontroverzní, protože naše data ukazují nižší hladiny

TGF- β 1 u pacientů s onemocněním aorty. Předpokládáme, že by to mohlo být způsobeno naší metodou měření jak aktivní, tak latentní formy TGF- β 1, o které se domníváme, že je vyčerpána během reparativního nebo zánětlivého procesu v tkáni postižené aorty. Rozdíly v koncentraci TGF- β 1 mezi studii ilustrují význam použitých zkušebních metod a měly by být vždy vzaty v úvahu při porovnávání výsledků z různých studií.

Podobné koncentrace u pacientů s DAA a NDAA lze připsat aortální chlopní a ascendentní aortě vyvíjející se z buněk neurální lišty během embryonálního vývoje [34-37]. Hladiny TGF- β 1 byly nižší ve skupině s ektázií koronárních tepen než v kontrolním souboru, podle Sera *et al.* [38]. To nám poskytlo další informace naznačující možné podobnosti anatomických struktur ascendentní aorty.

Naše zjištění i publikovaná data naznačují, že koncentrace TGF- β 1 se významně mění nejen u pacientů se syndromovým aneuryzmatem hrudní aorty, ale také u nesyndromové dilatace aorty, stejně jako u pacientů s patologií aortální chlopně. Plazmatické hladiny TGF- β 1 nekorelovaly se velikostí rozměru dilatace ascendentní aorty ani s histopatologickými změnami aortální stěny. TGF- β 1 tak nemohl být použit jako přímý diagnostický indikátor dilatace izolované aortální stěny.

Limitace

Hlavním omezením této studie je malý počet pacientů v souborech, především pak v jednotlivých podskupinách. Kromě toho nebyly v této studii použity jiné analytické techniky, konkrétně genetický screening, imunohistochemie a kvantitativní fluorescenční mikroskopie.

Shrnutí a závěr

Údaje, které jsme získali jsou v souladu s jinými nedávnými studii, které naznačují méně závažný průběh dilatované aorty u pacientů s BAV. Zdá se, že dilatovaná aorta u pacientů s BAV nemusí nutně znamenat aortopatii. Výsledky naší studie dokazují vyšší výskyt histologických abnormalit u jedinců s TAV ve srovnání s pacienty s BAV. K vysvětlení a potvrzení těchto výsledků je zapotřebí dalších studií.

Výsledky naší studie poskytují další důkaz, že hladiny TGF- β 1 v plazmě jsou významně odlišné u nesyndromových pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolní skupinou. Významné rozdíly v koncentracích TGF- β 1 souvisejí také s těžkou aortální valvulopatií bez nutnosti prokázané dilatace aorty. Koncentrace TGF- β 1 neměla žádnou souvislost s histopatologickými změnami ani průměrem aorty. Mechanismus příčiny a následku musí být ještě stanoven. TGF- β 1 je sice citlivý na změny ve stěně aorty a chlopně, ale není dostatečně specifický.

7. Závěry

1. Porovnat závažnost histopatologických změn ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.

Naše výsledky naznačují, že pacienti s TAV mají větší stupeň histologických změn ve stěně aorty, a to ve 3 ze 4 hodnocených proměnných.

2. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a průměrem aorty.

V naší studii jsme zjistili slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami ve všech zvažovaných proměnných u pacientů s BAV a TAV.

3. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a věkem pacienta.

V naší studii jsme zjistili slabou korelaci podle Spearmana mezi věkem a histologickými abnormalitami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.

4. Porovnat koncentrace TGF- β 1 koncentrace u pacientů s trikuspidální a bikuspidální aortální chlopni a pacientů s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou.

Zjistili jsme statisticky významně rozdílné koncentrace TGF- β 1 v plazmě u nesyndromových pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem. Statisticky významné rozdíly v koncentracích TGF- β 1 souvisejí také s těžkou aortální valvulopatií bez nutnosti prokázané dilatace aorty

5. Zjistit míru korelace mezi koncentracemi TGF- β 1 a průměrem stěny aorty.

Můžeme konstatovat, že koncentrace TGF- β 1 neměla statisticky významnou korelaci s průměrem aorty.

6. Zjistit míru korelace mezi koncentracemi TGF- β 1 a histopatologickými změnami ve stěně aorty.

Můžeme konstatovat, že koncentrace TGF- β 1 neměla statisticky významnou korelaci s histopatologickými změnami aorty.

8. Literatura

1. Ferrara, A., et al., *Human dilated ascending aorta: Mechanical characterization via uniaxial tensile tests*. J Mech Behav Biomed Mater, 2016. **53**: p. 257-271.
2. Meszaros, I., et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest, 2000. **117**(5): p. 1271-8.
3. Albornoz, G., et al., *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(4): p. 1400-5.
4. Agozzino, L., et al., *Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes*. Heart Vessels, 2006. **21**(4): p. 213-20.
5. Dietz, H.C., et al., *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*. Nature, 1991. **352**(6333): p. 337-9.
6. Yuan, S.M. and H. Jing, *Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011. **26**(1): p. 107-15.
7. Loeys, B.L., et al., *Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor*. N Engl J Med, 2006. **355**(8): p. 788-98.
8. David, T.E., et al., *Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(2): p. 347-54.
9. Erbel, R., et al., *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2014. **35**(41): p. 2873-926.
10. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
11. Pape, L.A., et al., *Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. Circulation, 2007. **116**(10): p. 1120-7.
12. Sheikh, A.S., K. Ali, and S. Mazhar, *Acute aortic syndrome*. Circulation, 2013. **128**(10): p. 1122-7.
13. Larson, E.W. and W.D. Edwards, *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases*. Am J Cardiol, 1984. **53**(6): p. 849-55.
14. Russo, C.F., et al., *Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(5): p. S1773-6; discussion S1792-9.
15. Borger, M.A., et al., *Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(5): p. 677-83.
16. Heng, E., et al., *Comparative Histology of Aortic Dilatation Associated With Bileaflet Versus Trileaflet Aortic Valves*. Ann Thorac Surg, 2015. **100**(6): p. 2095-101; discussion 2101.
17. Matthias Bechtel, J.F., et al., *Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve*. J Heart Valve Dis, 2003. **12**(1): p. 54-9; discussion 59-61.
18. Okamoto, R.J., et al., *Mechanical properties of dilated human ascending aorta*. Ann Biomed Eng, 2002. **30**(5): p. 624-35.
19. Forte, A., et al., *A Possible Early Biomarker for Bicuspid Aortopathy: Circulating Transforming Growth Factor beta-1 to Soluble Endoglin Ratio*. Circ Res, 2017. **120**(11): p. 1800-1811.

20. Gomez, D., et al., *Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway*. J Pathol, 2009. **218**(1): p. 131-42.
21. Skotsimara, G., et al., *Aortic Wall Inflammation in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysms*. Inflammation, 2022. **45**(3): p. 965-976.
22. Juvonen, J., et al., *Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(11): p. 2843-7.
23. Batra, R., et al., *IL-1beta (Interleukin-1beta) and TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha) Impact Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Differential Effects on Macrophage Polarization*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018. **38**(2): p. 457-463.
24. Yuan, S.M., et al., *Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic disorders*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011. **26**(4): p. 573-81.
25. Ikonomidis, J.S., et al., *Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(5): p. 1326-33.
26. Siasos, G., et al., *MicroRNAs in cardiovascular disease*. Hellenic J Cardiol, 2020. **61**(3): p. 165-173.
27. Gillis, E., L. Van Laer, and B.L. Loeys, *Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-beta signaling and vascular smooth muscle cell contractility*. Circ Res, 2013. **113**(3): p. 327-40.
28. Gomez, D., et al., *Modifications of chromatin dynamics control Smad2 pathway activation in aneurysmal smooth muscle cells*. Circ Res, 2013. **113**(7): p. 881-90.
29. Hillebrand, M., et al., *Total serum transforming growth factor-beta1 is elevated in the entire spectrum of genetic aortic syndromes*. Clin Cardiol, 2014. **37**(11): p. 672-9.
30. Wheeler, J.B., J.S. Ikonomidis, and J.A. Jones, *Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The Indomitable Role of Transforming Growth Factor-beta Signaling*. Adv Exp Med Biol, 2021. **1348**: p. 161-184.
31. Matt, P., et al., *Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome*. Circulation, 2009. **120**(6): p. 526-32.
32. Sepetiene, R., et al., *Blood Plasma TGF- beta1 Concentration in Sporadic Dilatative Pathology of Ascending Aorta: More Questions than Answers*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0129353.
33. Rueda-Martinez, C., et al., *Increased blood levels of transforming growth factor beta in patients with aortic dilatation*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(4): p. 571-574.
34. Ausoni, S. and S. Sartore, *Cell lineages and tissue boundaries in cardiac arterial and venous poles: developmental patterns, animal models, and implications for congenital vascular diseases*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(3): p. 312-20.
35. Kappetein, A.P., et al., *The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **102**(6): p. 830-6.
36. Kirby, M.L. and K.L. Waldo, *Role of neural crest in congenital heart disease*. Circulation, 1990. **82**(2): p. 332-40.
37. Morrison-Graham, K., et al., *A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells*. Development, 1992. **115**(1): p. 133-42.
38. Ser, O.S., et al., *The comparison of serum TGF-beta levels and associated polymorphisms in patients with coronary artery ectasia and normal coronary artery*. Egypt Heart J, 2021. **73**(1): p. 32.

9. Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

Mikita Karalko, Vaclav Stejskal, Martin Dergel, Jan Gofus, Salifu Timbilla, Lenka Zaloudkova, Pavel Zacek, Marek Pojar, and Jan Vojacek
Histopathological changes in dilated ascending aorta associated with aortic valve cuspidity
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2021 May 8;59(5):1103-1108 (IF 4.534)

Mikita Karalko, Marek Pojar, Lenka Zaloudkova, Vaclav Stejskal, Salifu Timbilla, Pavla Brizova and Jan Vojacek
Transforming growth factor serum concentrations in patients with proven non-syndromic aortopathy
Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022 Sep 6:9:980103 (IF 3.6)

Jan Gofus, **Mikita Karalko**, Petr Fila, Jiří Ondrašek, Hans-Joachim Schafers, Adrian Kolesar, Emmanuel Lansac, Ismail El-Hamamsy, Laurent de Kerchove, Christian Dinges, Jaroslav Hlubocký, Petr Němec, Martin Tuna and Jan Vojacek on behalf of the AVIATOR investigators
Comparison of bicuspidization and Ross procedure in the treatment of unicuspid aortic valve disease in adults – Insight from the AVIATOR registry
Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022 Sep 8:9:900426 (IF 3.6)

Martin Děrgel, Martin Voborník, Marek Pojar, **Mikita Karalko**, Jan Gofus, Věra Radochová, Šárka Studená, Jana Maláková, Zdeněk Turek, Jaroslav Chládek, and Jiří Mand'ák
Lung Collapse during Mini-Thoracotomy Reduces Penetration of Cefuroxime to the Tissue: Interstitial Microdialysis Study in Animal Models
SURGICAL INFECTIONS 021 Apr;22(3):283-291 (IF 2.0)

Václav Stejskal, **Mikita Karalko**, Ivo Steiner
Ascending aorta dissection in a new classification system: Clinicopathological features of 62 cases
Pathology - Research and Practice 2021 Aug;224:153542 (IF 3.3)

Minimally invasive or sternotomy approach in mitral valve surgery: a propensity-matched comparison
Marek Pojar, **Mikita Karalko**, Martin Dergel, Jan Vojacek
Journal of Cardiothoracic Surgery 2021 Aug 10;16(1):228 (IF 1.522)

Václav Stejskal, **Mikita Karalko**, Petr Smolak, Ivo Steiner
Medial degeneration and atherosclerosis show discrete variance around the circumference of ascending aorta aneurysms
Virchows Archiv 2022 Nov;481(5):731-738 (IF 4.548)

Jan Gofus, Stepan Cerny, Youssef Shahin, Zdenek Sorm, Martin Vobornik, Petr Smolak, Ananya Sethi, Samuel Marcinov, **Mikita Karalko**, James Chek, Jan Harrer, Jan Vojacek and Marek Pojar

Robot-assisted vs. conventional MIDCAB: A propensity-matched analysis
Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022 Aug 30;9:943076 (IF 3.6)

Václav Stejskal, **Mikita Karalko**, Lukaš Krbal
Histopathological findings of diseased ascending aortae with clinicopathological correlation –
A single-centre study of 160 cases
Pathology - Research and Practice 2023 Jun; 246:154526 (IF 3.3)

Marek Pojar, Jan Vojáček, **Mikita Karalko**, Zdeněk Turek
Single-Center Experience with Minimally Invasive Mitral Operations through right
Minithoracotomy.
Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2019 Feb 20;25(1):18-25. (IF 3.1)

Jan Gofus, Martin Voborník, Zdeněk Šorm, Martin Děrgel, **Mikita Karalko**, Jan Harrer, Marek Pojar
Female sex as a risk factor in minimally invasive direct coronary artery bypass grafting.
Scandinavian Cardiovascular 2019 Jun;53(3):141-147 (IF 1.992)

Ostatní práce v impaktovaném časopise (především přehledové, metodické, kazuistické)

Marek Pojar, Salifu Timbilla, Stepan Cerny, **Mikita Karalko** and Jan Vojacek
Case report: Robotic repair of unroofed coronary sinus
Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022 Sep 28;9:974089 (IF 3.6)

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Jan Vojáček, Pavel Žáček, Jan Dominik, **Mikita Karalko**, martin Tuna, Pavel Nedbal, Jan Vondrák, Jan Harrer
Plastiky aortální chlopně: standardní výkon ve specializovaných centrech.
Intervenční a akutní kardiologie 2018;17(2):93-99

Martin Tuna, Pavel Žáček, **Mikita Karalko**, Miroslav Brtko, Robert Praus, Pavel Nedbal, Pavel Telekes, Jan Vondrák, Jan Vojáček
Rizikové faktory selhání záchovných operací aortální chlopně
Intervenční a akutní kardiologie 2018;17(1):8-13

Přednášky na odborných setkáních

VII. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE – 13.11.2016
PRAHA

The incidence of pathologic changes in the wall of the ascending aorta with regard to the type of the aortic valve.

HRADECKÝ KARDIOCHIRURGICKÝ DEN 22.9.2016

The incidence of pathologic changes in the wall of the ascending aorta with regard to the type of the aortic valve.

VII. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE – 27.11.2018
BRNO

Histopathological changes in dilated ascending aorta associated with aortic valve uspidity.

IX. SJEZD ČESKÉ SPOLEČNOSTI KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE – 21.11.2021
BRNO

Comparison of bicuspidization and the Ross procedure in adults with unicuspid aortic valve –
Insight from AVIATOR registry.

Plakátová sdělení:

19th International Medical Postgraduate Conference November 24 – 25, 2022

Transforming growth factor serum concentrations in patients with proven non-syndromic
aortopathy