

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**TRAIECTORIA PERIOPERATORIE ȘI SURSE DE  
VARIAȚIE ALE VÂSCOZITĂȚII PLAȘMATICE ÎN  
CHIRURGIA CARDIACĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. TOMESCU DANA-RODICA**

**Student-doctorand:  
VĂLEANU LIANA**

**ANUL 2022**

## Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate.....	3
Lista cu abrevieri și simboluri.....	4
Introducere .....	5
<b>I. Partea generală.....</b>	<b>9</b>
1. Noțiuni de hemoreologie.....	10
1.1.Factori determinanți ai vâscozității sanguine totale și ai vâscozității plasmatice.....	11
1.2.Modificările parametrilor hemoreologici și riscul de apariție al evenimentelor cardiovasculare.....	14
1.2.1. Modificările reologiei sanguine induse de exercițiul fizic.....	15
1.2.2. Modificările reologiei sanguine asociate cu factorii de risc cardiovascular.....	16
2. Microcirculația și parametrii hemoreologici.....	20
2.1.Modificările microcirculației și parametrilor hemoreologici în șoc.....	22
2.2.Modificările microcirculației și parametrilor hemoreologici în chirurgia cardiacă .....	27
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>33</b>
3. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării .....	34
4. Metodologia generală a cercetării .....	36
5. Traectoria perioperatorie, coeficienții de variație și variațiile procentuale ale vâscozității plasmatice în chirurgia cardiacă.....	42
5.1.Introducere .....	42
5.2.Material și metodă.....	42
5.3.Rezultate.....	43
5.3.1. Caracteristici demografice ale grupului de pacienți.....	43
5.3.2. Traectoriile perioperatorii ale vâscozității plasmatice, proteinelor totale, fibrinogenului și hemoglobinei.....	49
5.3.3. Coeficienții de variație și variațiile procentuale ale vâscozității plasmatice, proteinelor totale, fibrinogenului și hemoglobinei în perioada perioperatorie.....	71
5.4.Discuții.....	78

<b>6. Surse de variație ale valorii vâscozității plasmatice</b>	
<b>preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii în chirurgia cardiacă.....</b>	<b>84</b>
<b>6.1.Introducere .....</b>	<b>84</b>
<b>6.2.Material și metodă.....</b>	<b>85</b>
<b>6.3.Rezultate.....</b>	<b>85</b>
<b>6.3.1. Surse de variație ale valorii vâscozității plasmatice</b>	
<b>preoperatorii.....</b>	<b>85</b>
<b>6.3.2. Surse de variație ale valorii vâscozității plasmatice</b>	
<b>la finalul circulației extracorporale.....</b>	<b>93</b>
<b>6.3.3. Surse de variație ale valorii vâscozității plasmatice</b>	
<b>la finalul primei săptămâni postoperatorii.....</b>	<b>98</b>
<b>6.3.4. Modelul liniar mixt al profilului dependent de timp</b>	
<b>al vâscozității plasmatice.....</b>	<b>103</b>
<b>6.4.Discuții.....</b>	<b>105</b>
<b>7. Impactul valorii vâscozității plasmatice asupra</b>	
<b>evoluției postoperatorii a pacienților în cazul chirurgiei cardiace.....</b>	<b>108</b>
<b>7.1.Introducere .....</b>	<b>108</b>
<b>7.2.Material și metodă.....</b>	<b>109</b>
<b>7.3.Rezultate.....</b>	<b>109</b>
<b>7.4.Discuții.....</b>	<b>113</b>
<b>8. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>114</b>
<b>8.1.Concluzii.....</b>	<b>114</b>
<b>8.2.Contribuții personale și direcții de cercetare.....</b>	<b>117</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>119</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>140</b>

## Introducere

Profilul hemodinamic al pacienților în șoc este determinat de interacțiunile dintre macrocirculație, microcirculație și componenta celulară și se poate schimba în funcție de momentul de timp la care este analizat. Majoritatea recomandărilor privind optimizarea pacienților în șoc sunt îndreptate către evaluarea și optimizarea parametrilor macrocirculatori, având ca scop final restaurarea perfuziei tisulare și menținerea homeostaziei celulare [1]. Cu toate acestea, disocierea celor trei compartimente – macrocirculator, microcirculator și celular – este prezentă în cazul șocului, iar optimizarea și restaurarea parametrilor fiziologici ai microcirculației și ai fluxului sanguin de la acest nivel nu depind întotdeauna de optimizarea macrocirculației [2].

Modificările microcirculației în cazul chirurgiei cardiace sunt rezultatul hemodiluției și al sindromului inflamator asociate circulației extracorporale (CEC) [3]. La fel ca și în cazul șocului, modificările observate la nivelul microcirculației pot persista independent de corectarea parametrilor macrocirculatori [2-3], fiind dependente de interacțiunile complexe și incomplet descrise între endoteliu, glicocalix și condițiile reologice locale.

Printre factorii care determină și reglează fluxul sanguin la nivel microcirculator, reologia rămâne probabil unul dintre cele mai neglijate domenii din literatura clinică în prezent, în particular în cazul șocului sau al chirurgiei cardiace.

## Partea generală

**Capitolul 1** al tezei de doctorat realizează o trecere în revistă a principalelor noțiuni legate de hemoreologie, insistând asupra factorilor determinanți ai parametrilor hemoreologici (Subcapitolul 1.1) și asupra relației dintre modificările acestora și riscul de apariție al evenimentelor cardiovasculare (Subcapitolul 1.2). Sângele prezintă caracteristici similare unui lichid newtonian, iar valorile vâscozității sanguine totale (VST) se modifică în funcție de viteza de deformare aplicată și depind de factori celulari și plasmatici [4]. Agregabilitatea și deformabilitatea hematiilor sunt principalii factori determinanți ai caracteristicilor fluxului sanguin la nivelul vaselor mari, iar vâscozitatea plasmatică (VP) este principalul factor determinant al rezistenței la fluxul sanguin la nivelul microcirculației [5-6]. Spre deosebire de sânge, plasma prezintă caracteristicile unui lichid newtonian [4]. Principalii factori care influențează valoarea VP sunt reprezentați de concentrația proteinelor

totale și de concentrația fibrinogenului [4]. Valoarea VP este modulată de prezența situațiilor fiziopatologice cronice și acute. În cazul subiecților care prezintă alterări ale parametrilor hemoreologici, tensiunea crescută aplicată peretelui vascular induce injurie endotelială, remodelare vasculară și declanșează procesul de ateroscleroză [7]. Valorile cronic crescute ale VST și ale VP sunt corelate cu factorii de risc cardiovasculari și cu apariția evenimentelor cardiovasculare adverse [8]. Efectele cronice ale exercițiului fizic pot fi considerate un fitness hemoreologic care protejează împotriva bolilor cardiovasculare [9].

**Capitolul 2** caracterizează relația dintre parametrii hemoreologici și microcirculație, insistând asupra modificărilor microcirculației și parametrilor hemoreologici la pacienții în șoc (Subcapitolul 2.1) și la pacienții supuși intervențiilor de chirurgie cardiacă (Subcapitolul 2.2). Microcirculația este o rețea vasculară complexă implicată în reglarea fluxului sanguin, perfuziei tisulare și în schimburile de oxigen, dioxid de carbon, nutrienți și metaboliți între sânge și țesuturile înconjurătoare [10]. Controlul pe termen scurt al fluxului sanguin la nivelul microcirculației este realizat printr-un fenomen de autoreglare, determinat de interacțiunea între răspunsul neural, răspunsul miogenic și condițiile metabolice și reologice locale [11]. Celulele endoteliale răspund la condițiile reologice locale în principal prin creșterea producției și eliberării de oxid nitric care induce vasodilatație locală [11-12], iar stresul mecanic indus de VP asupra peretelui capilar poate influența fluxul sanguin local prin modificări ale citoscheletului și ale vâscozității citoplasmei celulelor endoteliale [13]. În cazul pacienților critici, alterarea echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare eliberate local, prezența mediatorilor proinflamatori și apariția microtrombozelor intravasculare duc la distrugerea barierei endoteliale, diminuarea capacității de autoreglare a microcirculației și la hipoperfuzie tisulară [14-15].

În cazul șocului, microcirculația este caracterizată de prezența disfuncției vasculare, asociată cu o distribuție heterogenă a fluxului sanguin (coexistența capilarelor cu flux blocat, intermitent, normal sau crescut) [16], alături de endoteliopatie indusă de șoc, manifestată prin alterarea glicocalixului și creșterea permeabilității capilare [17]. Literatura descrie patru fenotipuri ale disfuncției microcirculatorii (distributiv, anemic, obstructiv și hipoperfuzie) care caracterizează sau pot coexista în diferite tipuri de șoc [2], fiind asociate cu mortalitatea [18]. Împreună, aceste modificări macrocirculatorii și microcirculatorii constituie fundamentul alterării parametrilor hemodinamici, având ca rezultat decuplarea macrocirculației și a microcirculației și agravarea disfuncțiilor de organ în ciuda corectării parametrilor macrocirculatori [2]. În plus, terapiile care sunt adresate corectării parametrilor

macrocirculatori în șoc, cum sunt administrarea de fluide și utilizarea substanțelor vasoactive pot duce la agravarea disfuncției microcirculatorii [19-20]. Hemodiluția consecutivă administrării de fluide are ca rezultat scăderea VST și a VP, rezultând în diminuarea eliberării de mediatori vasodilatatori de către celulele endoteliale [13, 21]. Revenirea la valori normale a parametrilor reologici, independent de creșterea capacității de transport a oxigenului secundară transfuziei, este mai importantă pentru menținerea parametrilor microcirculatori datorită stimulării eliberării locale de oxid nitric și prostaciclina [21]. Resuscitarea volemică cu soluții cu vâscozitate crescută duce la ameliorarea progresivă a fluxului sanguin capilar și menținerea densității capilare funcționale (“functional capillary density”, FCD) consecutiv creșterii valorilor VP [22], dar utilizarea lor este limitată de riscul de apariție al injuriei renale [23]. Medicația vasoconstrictoare poate determina vasoconstricție arteriolară și derecrutarea microcirculației prin staza fluxului sanguin la nivel capilar, cu apariția fenomenelor de tamponadă a microcirculației [2, 20].

În cazul chirurgiei cardiace, modificările hemodinamice induse de CEC pot duce la hipoperfuzie tisulară. Microcirculația are un profil independent de profilul macrocirculației, fenotipurile cele mai des întâlnite fiind cele de tip II (anemic) și IV (hipoperfuzie) [3]. Cele două evenimente majore asociate CEC sunt reprezentate de modificarea profilului circulator prin trecerea de la fluxul sanguin pulsatil la cel nonpulsatil și inducerea unui răspuns inflamator sistemic. Aceste două evenimente pot scădea acut valoarea VP și reduce FCD [2] în cazul CEC, ducând la instalarea disfuncției de organ. Fluxul sanguin nonpulsatil duce la reducerea perfuziei la nivelul microcirculației [24] și este asociat cu o activitate scăzută a oxidului nitric [25], sugerând o deteriorare a condițiilor microcirculatorii. Modificarea profilului circulator este asociat cu diferite grade de hipotensiune, hemodiluție, anemie, hipotermie și hiperoxie. Administrarea fluidelor poate avea ca rezultat recrutarea microcirculației [26], dar administrarea excesivă și hipervolemia pot cauza edem tisular, în special în cazul prezenței sindromului inflamator, distrugerii barierei endoteliale și creșterii permeabilității capilare [17]. Hemodiluția normovolemică cauzată de utilizarea soluțiilor de purjare ale circuitului de CEC și de administrarea de fluide pentru menținerea unui debit adecvat în timpul CEC are două consecințe distincte care rezultă în diminuarea capacității de transport a oxigenului la nivel tisular. În primul rând, hemodiluția normovolemică este asociată cu apariția anemiei de diluție și cu creșterea distanței de difuziune a oxigenului între capilarele cu flux sanguin continuu și țesuturi [2]. În al doilea rând, scăderea valorii parametrilor reologici și în special a VP are drept consecință diminuarea capacității de autoreglare dependentă de flux a microcirculației, prin scăderea producerii și eliberării de

oxid nitric de către celulele endoteliale [22, 27]. Anemia cauzată de hemodiluția asociată chirurgiei cardiace este unul dintre factorii implicați în apariția injuriei renale acute postoperatorii [28], dar mecanismul acestei asocieri este neclar. Creșterea hematocritului în urma transfuziei de masă eritocitară ameliorează condițiile microcirculatorii locale, ducând la creșterea numărului de capilare perfuzate și a oxigenării tisulare, mecanismul probabil fiind creșterea VST [22]. Cu toate acestea, menținerea valorii VP, chiar și în situații de anemie extremă, asigură menținerea perfuziei tisulare prin menținerea fluxului sanguin și FCD la nivelul microcirculației [5, 22, 28], iar efectele adverse ale reducerii FCD asupra perfuziei tisulare în contextul hemodiluției sunt contracarate de creșterea VP [5]. Distribuția heterogenă a fluxului sanguin la nivelul microcirculației este mecanismul cel mai probabil implicat în hipoperfuzia tisulară din timpul CEC [5-6], cu atât mai mult cu cât FCD este independentă de capacitatea de transport a oxigenului [21]. Sindromul inflamator sistemic rezultă în urma expunerii sângelui la principalele componente ale sistemului CEC, iar prezența lui contribuie la apariția disfuncțiilor de organ în perioada postoperatorie, în special în cazul injuriei renale acute și sindromului acut de detresă respiratorie [29-30]. Disfuncția endotelială, afectarea structurii glicocalixului și creșterea permeabilității capilare au un rol central în modificările microcirculației induse de sindromul inflamator [31-32]. Modificările microcirculației descrise în chirurgia cardiacă sunt rezultatul interacțiunilor complexe dintre endoteliu, glicocalix și condițiile hemoreologice locale. În prezent, nu există niciun studiu care să evalueze modificările preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii ale VP, principalul determinat al fluxului sanguin la nivel capilar, în chirurgia cardiacă.

### **Contribuții personale**

Importanța VP pentru reglarea microcirculației este documentată detaliat în literatura experimentală [5-6]. Câteva observații importante extrase din revizuirea acestei literaturi sunt relevante pentru practica clinică:

- valorile VP variază foarte puțin între diferite specii animale și între indivizii aceleași specii și la diferite momente de timp [33], sugerând că VP are mecanisme fiziologice de reglare care asigură un control strict;
- menținerea valorii VP este asociată cu menținerea FCD chiar și în cazul în care valorile hemoglobinei sunt mici, în diverse modele de hemodiluție normovolemica [5-6];

- scăderea valorilor VP sub limita de 1.2 cP poate duce la scăderea FCD și hipoperfuzie de organ [6, 34].

Aceste observații experimentale subliniază importanța VP în controlul și reglarea microcirculației. Cu toate acestea, puține date din literatură investighează modificările VP în context clinic, majoritatea studiilor fiind desfășurate în urmă cu mai bine de 25 de ani [35].

Teza de față a avut ca obiectiv principal investigarea profilului dependent de timp al VP, al principalilor ei determinanți (proteinele totale și fibrinogenul) și al hemoglobinei în chirurgia cardiacă cu CEC, fiind primul studiu de acest fel.

Obiectivele secundare ale tezei prezente au fost următoarele:

- Descrierea coeficientului de variație și variațiilor procentuale ale valorilor VP perioperatorii într-o cohortă de pacienți de chirurgie cardiacă, în condițiile în care literatura descrie variații interindividuale mici ale VP, comparativ cu alți parametri cum ar fi concentrațiile proteinelor totale, fibrinogenului sau hemoglobinei;
- Descrierea surselor de variație ale valorii VP pentru momentul preoperator, la finalul CEC și în ziua 6 postoperator;
- Identificarea posibilelor diferențe de evoluție postoperatorie între pacienții cu valori ale VP mai mici de 1.2 cP și pacienții cu valori ale VP mai mari de 1.2 cP.

Studiile prospective, observaționale prezentate în teza de doctorat au fost desfășurate în cadrul Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare Prof. Dr. C. C. Iliescu din București în perioada 1 februarie 2020 – 31 mai 2021 și au inclus 50 de pacienți supuși unor intervenții de chirurgie cardiacă cu CEC. Studiile au fost aprobate de către Comisia de Etică a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare Prof. Dr. C. C. Iliescu (număr de înregistrare 22927 din data 1.10.2018), iar pacienții au fost incluși în studiu după obținerea consimțământului informat. Criteriile de excludere au fost reprezentate de refuzul pacientului de a participa la studiu și de absența ritmului sinusal. Alegerea pacienților de chirurgie cardiacă a fost bazată pe faptul că în timpul chirurgiei cardiace apar doi stimuli de amplitudine similară în cazul tuturor pacienților. Primul stimul este reprezentat de hemodiluția acută normovolemică în momentul inițierii CEC, datorată volumului de purjarea al circuitului, iar prezența lui a permis evaluarea impactului hemodiluției acute asupra valorilor VP. Al doilea stimul, a cărui prezență a permis evaluarea modificărilor VP în perioada postoperatorie, este reprezentat de sindromul inflamator asociat chirurgiei în sine și CEC, care poate apărea încă din perioada intraoperatorie și care persistă în primele zile postoperatorii. Intraoperator, pacienții au fost monitorizați standard și invaziv, inducția



anestezică intravenoasă a fost realizată cu fentanyl, propofol și rocuronium, iar menținerea anesteziei a fost realizată inhalator cu sevoflurane înainte și după CEC, respectiv cu fentanyl și propofol în administrare continuă intravenoasă în timpul CEC. Profunzimea anesteziei a fost monitorizată cu ajutorul unui indice bispectral în vederea evitării subdozajului sau supradozajului anestezic, iar ecografia cardiacă a fost utilizată pe tot parcursul perioadei perioperatorii pentru evaluarea statusului volemic și a debitului cardiac în vederea adaptării necesarului de repleție volemică și administrării de medicație vasoactivă. Circuitul CEC a fost purjat cu 100 ml soluție cristaloïdă (Ringer lactat) și 500 ml gelatină succinilată 5% pentru toți pacienții incluși în studiu. Vâscozitatea soluției utilizate a fost măsurată la 38 de grade Celsius, având valoarea de 0.75 cP. Valorile tensiunii arteriale medii peste 65 mmHg în timpul CEC au fost menținute preferențial prin creșterea debitului pompei până la un index de 2.8 litri/m<sup>2</sup>/minut, urmat de administrarea de medicație vasoconstrictoare. Pentru fiecare pacient inclus în studiu au fost înregistrate datele demografice (vârstă, sex, înălțime, greutate, indice de masă corporală), prezența factorilor de risc cardiovasculari (tabagism, hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie), tipul intervenției chirurgicale, gradul de urgență al intervenției chirurgicale, scorul de risc EuroSCORE II, durata CEC, a clampării aortice, durata din timpul CEC în care tensiunea arterială medie a fost mai mică de 65 mmHg, durata ventilației mecanice postoperatorii și durata spitalizării în secția ATI. În protocolul studiului au fost definite zece momente distincte de timp pentru evaluare pacienților: T0 – momentul preoperator, T1 – înainte de inițierea CEC, T2 – finalul CEC, T3 – finalul intervenției chirurgicale/ admisia în terapie intensivă, T4 – T9 – zilele 1-6 postoperator. Pentru fiecare dintre aceste momente au fost înregistrate următoarele valori: temperatura, pH-ul sanguin, lactat seric, hemoglobină, uree serică, creatinină serică, proteina C reactivă, VP, concentrația proteinelor totale și concentrația fibrinogenului plasmatic. Pentru fiecare interval dintre două momente consecutive de timp (T1-T0, T2-T1, T3-T2, T4-T3, T5-T4, T6-T5, T7-T6, T8-T7, T9-T8) au fost înregistrate tipul și volumul de fluid administrat (cristaloid, coloid, produși sanguini alogeni, fibrinogen), diureza, utilizarea hemofiltrării și volumul de hemofiltrat. Scorul de severitate APACHE II a fost calculat pentru momentul T3 (admisia în terapie intensivă), iar scorul SOFA a fost calculat pentru fiecare moment începând cu T3. Concentrația proteinelor totale, a fibrinogenului plasmatic și valoarea VP au fost determinate atât pe mediul de prelevare cu anticoagulant EDTA cât și pe mediul de prelevare cu anticoagulant citrat în vederea obținerii de rezultate cantitative pentru toți cei trei parametri, indiferent de anticoagulantul folosit în tubul de prelevare. Valorile VP au fost determinate pe un vâscozimetru automat de tip VROC (RheoSense,

California, SUA) la temperatura pacientului, utilizând în acest scop stabilizatorul de temperatură adaptat vâscozimetruului (RheoSense, California, SUA).

Caracteristicile coortei de pacienți au fost analizate comparativ pentru pacienții operați electiv comparativ cu pacienții operați în urgență. Diferențe semnificative statistic între aceste două grupuri au fost evidențiate în ceea ce privește procentul pacienților fumători ( $n=6$ , 13.95% versus  $n=4$ , 57.14%,  $p=0.02$ ) și scorul APACHE II la admisia în terapie intensivă ( $9.6 \pm 3.0$  versus  $9.1 \pm 3.0$ ,  $p=0.01$ ). Nu au fost evidențiate alte diferențe semnificative statistic în ceea ce privește caracteristicile preoperatorii, intraoperatorii sau postoperatorii ale pacienților operați în regim electiv sau în urgență.

**Capitolul 5** descrie traiectorie perioperatorie, coeficienții de variație și variațiile procentuale ale valorii VP, concentrației proteinelor totale, concentrației fibrinogenului și valorii hemoglobinei în cazul pacienților supuși unor intervenții de chirurgie cardiacă.

Valorile absolute cele mai mici pentru VP (EDTA:  $1.3 \pm 0.15$  cP, citrat:  $1.23 \pm 0.15$  cP), proteinele totale (EDTA:  $4.37 \pm 0.75$  g/dL, citrat:  $3.83 \pm 0.65$  g/dL), fibrinogen (EDTA:  $1.96 \pm 0.46$  g/L, citrat:  $2.06 \pm 0.59$  g/L) și hemoglobină ( $8.42 \pm 1.27$  g/dl) au fost observate la finalul CEC, consecutiv hemodiluției acute normovolemice din timpul CEC. Pornind de la momentul preoperator, VP a atins o valoare semnificativ statistic mai mică la finalul CEC (RANOVA,  $p<0.001$ ), crescând apoi progresiv până în ziua 6 postoperator și atingând o valoare care nu a fost semnificativ statistic mai mare decât valoarea de la momentul preoperator. Concentrația proteinelor totale a fost semnificativ statistic mai mică la finalul CEC (RANOVA,  $p<0.001$ ) comparativ cu momentul preoperator, crescând apoi progresiv postoperator până la o valoare semnificativ statistic mai mică comparativ cu momentul preoperator (RANOVA,  $p<0.001$ ). Acest aspect este consecutiv prezenței hemodiluției acute din timpul CEC. Comparativ cu valoarea preoperatorie, concentrația fibrinogenului a fost semnificativ statistic mai mică la finalul CEC (RANOVA,  $p<0.001$ ) și a atins o valoare semnificativ statistic mai mare în ziua 2 postoperator (RANOVA,  $p<0.001$ ), ulterior traiectoria având un aspect în platou. Acest aspect este consecutiv prezenței sindromului inflamator asociat CEC în primele zile postoperatorii. Concentrația hemoglobinei a atins valoarea medie minimă absolută la finalul CEC, iar valorile s-au stabilizat ulterior până la finalul perioadei de urmărire postoperatorie, având o valoare semnificativ statistic mai mică comparativ cu momentul preoperator (RANOVA,  $p<0.001$ ). Această traiectorie reflectă hemodiluția intraoperatorie, sângerarea perioperatorie și anemia indusă de inflamație în perioada postoperatorie. VP, proteinele totale, fibrinogenul și hemoglobina prezintă

traectorii similare în contextul chirurgiei cardiace cu CEC, reflectând modificările induse de prezența hemodiluției și a sindromului inflamator în perioada perioperatorie a chirurgiei cardiace (Figurile 1a și 1b). Valorile VP au fost semnificativ statistic mai mari pentru pacienții operați în urgență comparativ cu cei operați electiv pentru momentul preoperator doar pentru determinările realizate pe mediul cu anticoagulant EDTA ( $1.49 \pm 0.14$  cP versus  $1.71 \pm 0.21$  cP,  $p=0.04$ ), iar diferența nu s-a menținut pentru momentele T1-T9. De asemenea, nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic pentru niciunul dintre momentele T0-T9 în ceea ce privește valoarea VP între grupul pacienților cu hemofiltrare intraoperator și grupul pacienților fără hemofiltrare intraoperator.

Pe parcursul perioadei perioperatorii, au fost demonstrate valori foarte mici pentru coeficienții de variație interindividuală și pentru modificările procentuale ale VP, atât pentru momentul preoperator, cât și consecutiv hemodiluției acute intraoperatorii și sindromului inflamator din perioada postoperatorie (Tabelul 1). Coeficientul de variație global al fibrinogenului a fost singurul semnificativ statistic mai mare comparativ cu coeficientul global de variație al VP (ANOVA,  $p<0.05$ ). Coeficienții de variație nu au fost semnificativ statistic diferiți pentru proteinele totale și hemoglobină comparativ cu coeficienții de variație ai VP la momentul preoperator și postoperator, ci doar la finalul CEC (ANOVA,  $p<0.05$ ), ca urmare a hemodiluției acute. Coeficienții de variație ai fibrinogenului au fost semnificativ statistic mai mari comparativ cu coeficienții de variație ai VP atât preoperator (ANOVA,  $p<0.05$ ), cât și la finalul CEC (ANOVA,  $p<0.05$ ) și postoperator (ANOVA,  $p<0.05$ ). Diferențele s-au menținut atât pentru determinările pe mediul cu anticoagulant EDTA cât și pentru determinările pe mediul cu anticoagulant citrat.

VP a prezentat cele mai scăzute variații procentuale medii (EDTA: 6.50%, citrat: 5.10%) comparativ cu proteinele totale (EDTA: 18.80%, citrat 17.80%; RANOVA,  $p<0.001$ ), fibrinogen (EDTA 36.20%, citrat 47.30%; RANOVA,  $p<0.001$ ) și hemoglobină (27.40%; RANOVA,  $p<0.001$ ) atât pentru determinările pe mediul cu anticoagulant EDTA cât și pentru determinările pe mediul cu anticoagulant citrat.

Aceste aspecte confirmă datele din literatura experimentală și indică faptul că VP este strict controlată într-un interval restrâns de valori, chiar și în contextul hemodiluției acute, prezenței sindromului inflamator și variațiilor crescute ale factorilor determinanți ai VP (concentrația proteinelor totale și concentrația fibrinogenului). Motivele și factorii care determină acest control strict al valorii VP nu sunt cunoscute, dar unele date experimentale raportează conformația proteinelor, pH-ul și temperatura ca posibili factori implicați în modificarea vâscozității [36].

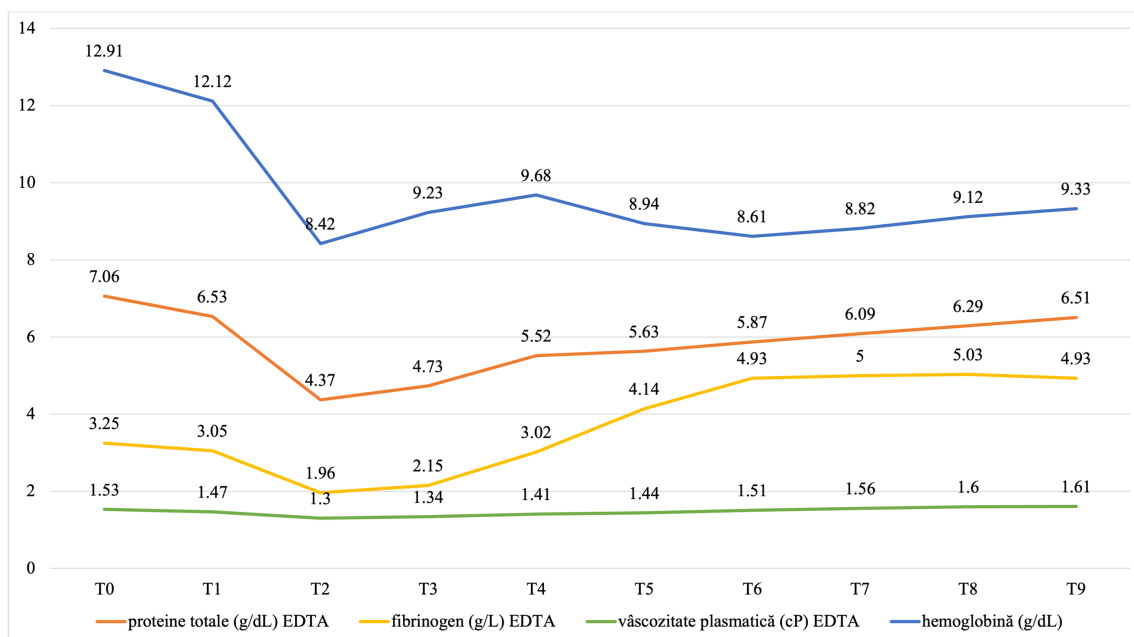


Figura 1a. Traiectoriile dependente de timp ale hemoglobinei, VP, proteinelor totale și fibrinogenului (EDTA)

Legendă: T0 – preoperator; T1 – start CEC; T2 – final CEC; T3 – final chirurgie;  
T4-T9 – Z1-Z6 postoperator

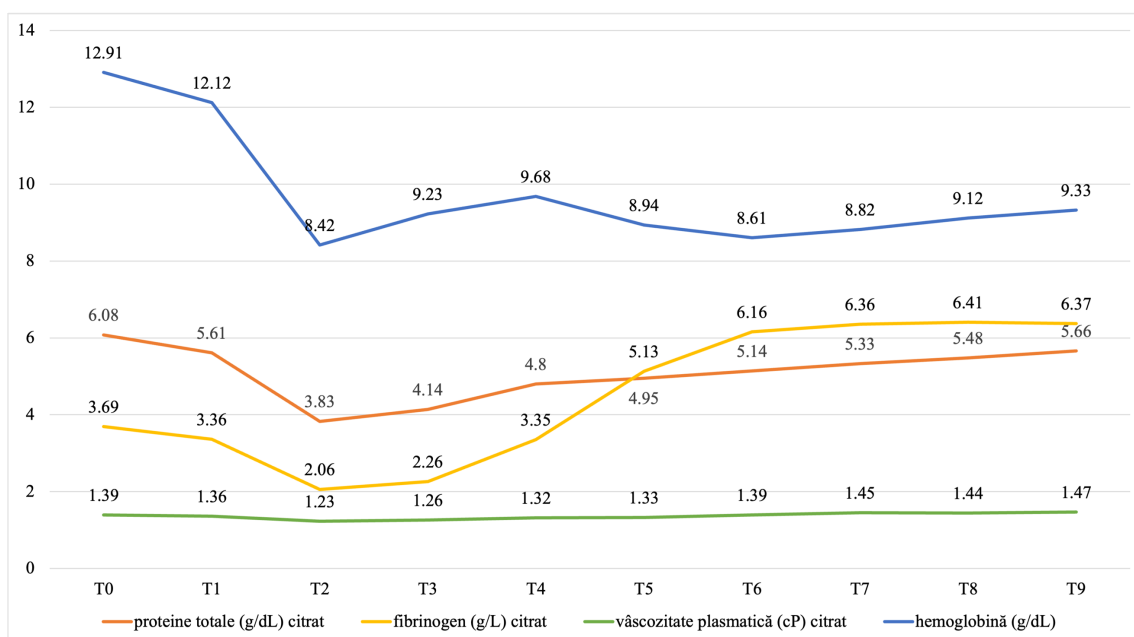


Figura 1b. Traiectoriile dependente de timp ale hemoglobinei, VP, proteinelor totale și fibrinogenului (citrat)

Legendă: T0 – preoperator; T1 – start CEC; T2 – final CEC; T3 – final chirurgie;  
T4-T9 – Z1-Z6 postoperator

Tabelul 1. Coeficienții de variație (%) pentru VP, proteinele totale, fibrinogen și hemoglobină pentru momentele T1-T9 comparativ cu momentul T0

Variabilă \ Timp	T0 (preop)	T1 (start CEC)	T2 (final CEC)	T3 (final chir)	T4 (Z1PO)	T5 (Z2PO)	T6 (Z3PO)	T7 (Z4PO)	T8 (Z5PO)	T9 (Z6PO)	Medie ± SD
Vâscozitate plasmatică EDTA (%)	10.44	11.34	11.89	9.91	13.45	11.25	11.39	12.34	11.06	9.98	11.3 ± 1.08
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.56	0.37	0.71	0.08	0.60	0.54	0.25	0.69	0.76	-
Vâscozitate plasmatică citrat (%)	9.99	10.65	12.52	11.25	12.99	11.68	10.26	16.18	15.28	10.44	12.12 ± 2.14
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.65	0.12	0.41	0.07	0.28	0.85	<b>0.004</b>	<b>0.005</b>	0.76	-
Proteine totale EDTA (%)	8.52	9.23	17.11 <sup>#</sup>	13.53 <sup>#</sup>	14.63	11.88	9.25	10.45	9.74	10.36	11.47 ± 2.79
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.58	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.023</b>	0.57	0.16	9.35	0.17	-
Proteine totale citrat (%)	8.27	9.17	16.88 <sup>#</sup>	14.01 <sup>#</sup>	14.39	11.42	8.39	10.56 <sup>#</sup>	9.78 <sup>#</sup>	10.72	11.35 ± 2.85

Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.47	< <b>0.001</b>	<b>0.003</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	0.92	0.09	0.24	0.07	-
Fibrinogen EDTA (%)	17.48 <sup>#</sup>	15.83 <sup>#</sup>	23.37 <sup>#</sup>	20.70 <sup>#</sup>	18.59 <sup>#</sup>	12.76	15.37 <sup>#</sup>	13.36	14.02 <sup>#</sup>	15.06 <sup>#</sup>	<b>16.65 ± 3.39*</b>
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.50	0.05	0.25	0.67	<b>0.02</b>	0.38	0.08	0.13	0.31	-
Fibrinogen citrat (%)	20.40 <sup>#</sup>	19.94 <sup>#</sup>	28.56 <sup>#</sup>	24.16 <sup>#</sup>	20.66 <sup>#</sup>	16.97 <sup>#</sup>	17.49 <sup>#</sup>	16.67	17.44 <sup>#</sup>	18.26 <sup>#</sup>	<b>20.05 ± 3.76*</b>
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.95	<b>0.02</b>	0.26	0.93	0.21	0.30	0.17	0.29	0.45	-
Hemoglobină (%)	13.30	15.36 <sup>#</sup>	15.00 <sup>#</sup>	13.48 <sup>#</sup>	12.55	12.35	11.07	10.15	9.25	9.10	12.16 ± 2.22
Valoare p (comparativ T0) <sup>1</sup>	-	0.32	0.41	0.92	0.69	0.61	0.21	0.06	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	-

Abrevieri: SD = deviație standard; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid.

<sup>1</sup>Valoarea p se referă la comparația cu valoarea de bază a coeficientului de variație pentru fiecare moment de timp și pentru fiecare variabilă în parte.\*Coeficient de variație global statistic semnificativ diferit față de coeficienții de variație globali pentru VP, proteinele totale și hemoglobină (p<0.05). #Coeficient de variație semnificativ statistic diferit față de coeficientul de variație al VP de la același moment de timp. Coeficienții de variație pentru toate variabilele de la momentele de timp T0-T9 au fost comparați utilizând testul one-way ANOVA.

**Capitolul 6** descrie sursele de variație ale valorii VP pentru momentele preoperator, la finalul CEC și în ziua 6 postoperator. Pacienții operați în urgență au avut valori preoperatorii ale VP semnificativ statistic mai mari comparativ cu pacienții operați elective (EDTA:  $1.49 \pm 0.14$  cP versus  $1.71 \pm 0.21$  cP,  $p=0.04$ ), urgența chirurgiei putând indica prezența unui număr mare de factori de risc cardiovasculari necontrolați terapeutic, al căror efect cumulativ are ca rezultat creșterea valorii VP. Contrar datelor raportate în literatură, în această cohortă nu au fost observate diferențe semnificative statistic între valorile VP preoperatorii în funcție de vârstă, sex sau prezența preoperatorie a factorilor de risc cardiovasculari cum ar fi tabagismul activ, hipertensiunea arterială, dislipidemia sau diabetul zaharat. Mai mult, prezența factorilor de risc cardiovascular nu a fost asociată cu valoarea preoperatorie a VP. Concentrației proteinelor totale a fost singurul factor asociat cu valoarea VP preoperator (EDTA:  $B=0.052$ , 95% CI [0.008-0.169],  $p=0.028$ ; citrat:  $B=0.095$ , 95% CI [0.015-0.176],  $p=0.022$ ), la finalul CEC (EDTA:  $B=0.105$ , 95% CI [0.003-0.210],  $p=0.043$ ; citrat:  $B=0.087$ , 95% CI [0.018-0.155],  $p=0.014$ ) și postoperator (EDTA:  $B=0.130$ , 95% CI [0.070-0.189],  $<0.001$ ; citrat:  $B=0.112$ , 95% CI [0.042-0.182],  $p=0.002$ ) în analiza de regresie liniară multivariată. Concentrația proteinelor totale a fost de asemenea principalul determinant al valorii VP în analiza modelului liniar mixt. În analiza de regresie liniară univariată, concentrația fibrinogenului a fost asociată cu valoarea VP preoperator, la finalul CEC și postoperator, dar această relație nu s-a menținut în analiza de regresie liniară multivariată. Acest rezultat este contradictoriu cu datele din literatură care arată că valoarea VP poate fi influențată de concentrația fibrinogenului în cazul sindromului inflamator la unele specii animale [33]. Durata CEC și volumul de hemofiltrat intraoperator au fost asociate cu valoarea VP la finalul CEC în analiza de regresie liniară univariată, dar asocierea nu s-a menținut în analiza de regresie liniară multivariată. Ținând cont de faptul că CEC și hemofiltrarea au un rol important în gradul de hemodiluție intraoperatorie, absența acestor asocieri trebuie interpretată cu precauție ținând cont de posibila lipsă de putere statistică a studiului. Valoarea proteinei C reactive ca indicator al sindromului inflamator postoperator nu a fost asociată cu valoarea VP pentru momentul postoperator, dar absența acestei asocieri poate fi în legătură cu posibila lipsă de putere statistică a studiului.

**Capitolul 7** evaluează impactul valorii VP asupra evoluției postoperatorii în cazul pacienților de chirurgie cardiacă. Studiul nu regăsește o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește durata spitalizării în secția ATI, valoarea perioperatorie maximă a creatininei sau valoarea lactatului la finalul CEC între pacienții cu valori ale VP mai mici de

1.2 cP și pacienții cu valori ale VP mai mari de 1.2 cP la finalul CEC. De asemenea, nu a fost observată o diferență semnificativă statistic între quartilele 25% și 75% ale duratei de spitalizare în terapie intensivă atunci când acestea au fost comparate în funcție de valorile VP de la momentele T0, T2 și T9. Lipsa acestor diferențe semnificative statistic poate fi explicată prin numărul mic de pacienți incluși în studiu și faptului că, datorită naturii exploratorii a obiectivului principal, nu a fost realizată o analiză de putere statistică preliminară investigației. Lipsa unei relații semnificative între valoarea critică de 1.2 cP a VP și evoluția postoperatorie a pacienților supuși unei intervenții de chirurgie cardiacă sugerează de asemenea și că, pentru a încerca demonstrarea acestui lucru, ar fi nevoie de un număr mare de pacienți sau de prezența unor condiții patologice extreme (hemodiluție masivă, exsanguinare), similare celor din studiile experimentale, care sunt dificil de reprodus în studii clinice.

Alegerea chelatorului de calciu ideal pentru măsurarea valorii VP, a concentrației proteinelor totale și a concentrației fibrinogenului din același tub de prelevare rămâne o discuție deschisă. Atât probele care utilizează citrat cât și probele care utilizează EDTA ca mediu anticoagulant pot fi folosite pentru măsurarea concentrației fibrinogenului și concentrației proteinelor totale. Aplicarea unor coeficienți de corecție este necesară pentru măsurarea concentrației proteinelor totale în cazul determinărilor pe mediul anticoagulant citrat și respectiv pentru măsurarea concentrației fibrinogenului în cazul determinărilor pe mediul cu anticoagulant EDTA [37]. Valoarea VP nu este semnificativ influențată de prelevarea probelor pe mediul cu anticoagulant EDTA sau citrat [37]. Deși în acest studiu au fost identificate diferențe între valorile VP, proteinelor totale și fibrinogenului măsurate din tuburile cu mediu anticoagulant EDTA sau citrat, traiectoriile perioperatorii ale celor trei parametri analizați au fost similare, indiferent de mediul anticoagulant folosit. Mai mult, concentrația proteinelor totale a fost singurul factor asociat cu valoarea VP perioperator în analiza de regresie liniară multivariată și în analiza modelului liniar mixt, indiferent de chelatorul de calciu utilizat pentru prelevarea și prelucrarea probelor. Cele mai multe valori ale VP mai mici de 1.2 cP au fost măsurate în probele care au folosit ca mediu anticoagulant citratul. Aceste aspecte pot fi importante pentru metodologia studiilor viitoare care vor investiga relația din valoarea VP și modificările microcirculației sau evoluția postoperatorie a pacienților.



## **Concluzii și contribuții personale**

Teza de față raportează primul studiu existent în literatură care descrie traiectoria VP în contextul hemodiluției și sindromului inflamator asociate CEC. Studiul demonstrează că VP este strict controlată într-un interval restrâns de valori chiar și în prezența acestor două evenimente acute, dar factorii sau mecanismele care determină controlul strict al valorii VP, independent de variațiile concentrației proteinelor totale și concentrației fibrinogenului, nu sunt cunoscuți.

Concentrația proteinelor totale este principalul determinant al valorii VP. Acest aspect implică faptul că o scădere a concentrației proteinelor totale poate fi considerată un surogat al scăderii valorii VP în perioada perioperatorie a chirurgiei cardiace.

Deși nu a fost demonstrată o relație semnificativă între valoarea critică de 1.2 cP a VP și apariția disfuncțiilor de organ în perioada postoperatorie, FCD și alți parametri utilizați pentru evaluarea microcirculației ar putea fi modificați consecutiv variațiilor VP, înainte ca alterarea microcirculației să fie evidentă clinic sau prin determinările de laborator ale markerilor de hipoperfuzie tisulară și deci înainte de instalarea disfuncției de organ.

Rezultatele studiului prezent vor facilita conceperea unor studii observaționale/intervenționale care vor analiza relația statistică dintre modificările absolute sau relative ale valorii VP, FCD ca indicator al condițiilor de la nivelul microcirculației, și disfuncția de organ.

## **Bibliografie selectivă**

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.
2. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8.
3. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Feb;29(1):85-93.

4. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Oct;29(5):435-50.
5. Cabrales P, Tsai AG. Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during acute extreme anemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Nov;291(5):H2445-52.
6. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *Am J Physiol.* 1998 Dec;275(6):H2170-80.
7. Cowan AQ, Cho DJ, Rosenson RS. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Aug;26(4):339-48.
8. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2000 Apr;21(7):515-20.
9. Brun JF, Varlet-Marie E, Connes P, Aloulou I. Hemorheological alterations related to training and overtraining. *Biorheology.* 2010;47(2):95-115.
10. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004 Jan;147(1):91-9.
11. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation.* 2005 Jan-Feb;12(1):33-45.
12. Davis MJ. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation.* 2012 Feb;19(2):99-114.
13. Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev.* 2009 Apr;89(2):481-534.
14. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Jun;16(3):250-4.
15. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Apr;22(2):150-4.
16. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.

17. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 2017 Feb 9;21(1):25.
18. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):791-9.
19. De Santis P, De Fazio C, Franchi F, Bond O, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS, Scolletta S. Incoherence between Systemic Hemodynamic and Microcirculatory Response to Fluid Challenge in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2021 Feb 1;10(3):507.
20. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, Pinsky MR, Artigas A, Teboul JL, Reiss IKM, Aldecoa C, Hutchings SD, Donati A, Maggiorini M, Taccone FS, Hernandez G, Payen D, Tibboel D, Martin DS, Zarbock A, Monnet X, Dubin A, Bakker J, Vincent JL, Scheeren TWL; Cardiovascular Dynamics Section of the ESICM. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2018 Mar;44(3):281-299.
21. Cabrales P, Martini J, Intaglietta M, Tsai AG. Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Aug;291(2):H581-90.
22. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular pressure and functional capillary density in extreme hemodilution with low- and high-viscosity dextran and a low-viscosity Hb-based O<sub>2</sub> carrier. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jul;287(1):H363-73.
23. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F Jr, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*. 2010 Dec;25(4):659.e1-8.
24. Koning NJ, Vonk AB, van Barneveld LJ, Beishuizen A, Atasever B, van den Brom CE, Boer C. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics. *J Appl Physiol* (1985). 2012 May;112(10):1727-34.

25. Mathie RT, Ohri SK, Keogh BE, Williams J, Siney L, Griffith TM. Nitric oxide activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Nov;112(5):1394-5.
26. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, Chierego ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):949-55.
27. Cabrales P, Tsai AG, Frangos JA, Briceño JC, Intaglietta M. Oxygen delivery and consumption in the microcirculation after extreme hemodilution with perfluorocarbons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Jul;287(1):H320-30.
28. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.* 2005 Aug;33(8):1749-56.
29. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Feb;28(1):50-9.
30. Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes AR, Groeneveld AB. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth.* 2006 Jan;96(1):21-30.
31. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3765-77.
32. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U, Reichart B, Peter K, Becker BF. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation.* 2007 Oct 23;116(17):1896-906.
33. Johnn H, Phipps C, Gascoyne S, Hawkey C, Rampling M. A comparison of the viscometric properties of the blood from a wide range of mammals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;12(1):639-647.
34. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Increased plasma viscosity prolongs microhemodynamic conditions during small volume resuscitation from hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2008 Jun;77(3):379-86.

35. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol.* 1997 Jan;96(1):168-73.
36. Masuelli MA, Sansone MG. Hydrodynamic properties of gelatin-studies from intrinsic viscosity measurements. *Products and Applications of Biopolymers. InTech.* 2012 Mar; 8(1):85-116.
37. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Liao F, Hardeman MR, Jung F, Meiselman HJ, Nash G, Nemeth N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL; International Expert Panel for Standardization of Hemorheological Methods. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):75-97.

### **Lista lucrărilor științifice publicate în cadrul cercetării doctorale**

**Valeanu L**, Bubenek-Turconi SI, Ginghina C, Balan C. Hemodynamic Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 28;11(9):1559.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8469937/>

Lucrare elaborată din Partea generală, capitolul 2.

Titlu complet jurnal: *Diagnostics*; Indexare: SCIE (Web of Science); ISSN: 2075-4418; Factor de impact 2021: 3.992.

**Valeanu L**, Andrei S, Ginghina C, Robu C, Ciurciun A, Balan C, Stefan M, Stoian A, Stanculea I, Cheta A, Dima L, Stiru O, Filipescu D, Bubenek-Turconi SI, Longrois D. Perioperative trajectory of plasma viscosity: A prospective, observational, exploratory study in cardiac surgery. *Microcirculation.* 2022 Jul;29(4-5):e12777.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/micc.12777>

Lucrare elaborată din Partea de contribuții personale, capitolele 3-8.

Titlu complet jurnal: *Microcirculation*; Indexare: SCIE (Web of Science); ISSN: 1549-8719; Factor de impact 2021: 2,679.