Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 18.07.2022

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Pawła KACZMARCZYKA pt. „Ocena funkcji śródbłonka oraz parametrów przepływu krwi u pacjentów poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym"

Promotor: prof. UJ dr hab. n. med. Paweł Maga

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr 503.5100.7.2019 z dnia 8.06.2022 i przekazana rozprawa doktorska.

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa lek. Pawła KACZMARCZYKA pt. „Ocena funkcji śródbłonka oraz parametrów przepływu krwi u pacjentów poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym" ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (3 prac oryginalnych, które zostały opublikowane w latach 2019 oraz 2021 o łącznym współczynniku oddziaływania **IF=7,719** w momencie składania dysertacji i **MEiN = 300,00**

W pracach tych lek. lek. Paweł KACZMARCZYK jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Doktoranta w realizację badania.

Są to publikacje:

1. **Kaczmarczyk P**, Maga P, Niżankowski R, Januszek R, Frołow M, Maga M, Kościelniak J, Belowski A. The relationship between pulse waveform analysis indices, endothelial function and clinical outcomes in patients with peripheral artery disease treated using percutaneous transluminal angioplasty during a one-year follow-up period. Cardiol J. 2020;27(2):142-151.
doi: 10.5603/CJ.a2018.0026.

IF= 2.737; MEiN=100 pkt

2. **Kaczmarczyk P**, Frołow M, Januszek R, Belowski A, Gregorczyk-Maga I, Chlopicki S, Maga P. Endothelial function in patients with critical and non-critical limb ischemia undergoing endovascular treatment. Kardiol Pol. 2021;79(7-8):804-812.
doi:10.33963/KP.a2021.0010.

IF= 3.108; MEiN=100 pkt

3. **Kaczmarczyk P**, Krzanowski M, Szybiak E, Maga M, Wachsmann A, Tyrak K, Januszek R, Belowski A, Partyka Ł, Maga P. Dynamics of below-the-knee arterial blood flow after endovascular revascularisation of peripheral arteries as a potential predictor of clinical outcomes during one-year follow-up. Kardiol Pol. 2019;77(1):24-32. doi:10.5603/KP.a2018.0212.

IF= 1.874; MEiN= 100 pkt

Sumaryczny IF = 7,719 Suma pkt MEiN = 300

Rozprawa doktorska lek. Pawła KACZMARCZYKA składa się z wykazu prac stanowiących rozprawę, wstępu i uzasadnienia podjętej tematyki, celów pracy, materiału i metod, załączonych 3 artykułów, podsumowania wyników i wniosków, piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oświadczeń współautorów. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

Miażdżyca zarostowa kończyn dolnych to jedna z najczęstszych chorób tętnic obwodowych. Na podstawie badań epidemiologicznych częstość występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn ocenia się na 3–10%, a w populacji pacjentów powyżej 70. roku życia dotyczy 15–20%. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych wiąże się w większości przypadków z obecnością zmian miażdżycowych w układzie tętniczym, których powstawanie jest ściśle związane z dysfunkcją śródbłonka poprzez zaburzenie funkcji rozkurczowej naczynia, przesunięcie równowagi krzepnięcie-fibrynoliza w kierunku procesom krzepnięcia oraz zwiększeniu migracji

komórek do ścian naczyń. W przypadku objawów upośledzających w istotnym stopniu codzienne funkcjonowanie, pomimo optymalnego leczenia zachowawczego oraz u chorych z krytycznym, przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynie (CLTI) zalecana jest rewaskularyzacja. Jedną z metod rewaskularyzacji jest przezskórna angioplastyka wewnątrznaczyniowa. Jednakże zwężenie lub niedrożność tętnicy może wystąpić aż u ok. 30% chorych w pierwszym roku po PTA, bez względu na metodę leczenia. W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac oceniających wpływ PTA na wskaźniki funkcji śródbłonka tętnic oraz poszukujących odpowiedzi na pytanie czy stan śródbłonka sprzed rewaskularyzacji może być predyktorem odległych wyników leczenia pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Dlatego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za aktualny i uzasadniony.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena potencjalnego związku pomiędzy parametrami funkcji śródbłonka oraz dynamiką przepływu krwi a wynikami leczenia wewnątrznaczyniowego pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych. Ponadto ze względu duże zróżnicowanie wśród chorych z PAD, dokonano osobnej analizy powyższych wyników u chorych z chromaniem przestankowym oraz u chorych z CLTI w obserwacji 12-miesięcznej.

W pierwszej pracy pt „**The relationship between pulse waveform analysis indices, endothelial function and clinical outcomes in patients with peripheral artery disease treated using percutaneous transluminal angioplasty during a one-year follow-up period**" badaniem zostało objętych 72 pacjentów zakwalifikowanych i poddanych PTA z powodu objawowej miażdżycy tętnic kończyn dolnych w skali Rutherford 3-6, a wśród nich 42,8% prezentowało CLTI. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wyjściowe wartości FMD (badanie przepływozależnego rozszerzenia tętnicy ramiennej, IMT (grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej), RHI (wskaźnika reaktywnej hyperemii) nie korespondowały z ilością punktów końcowych badania tj. ilością reinterwencji, zgonów, zawałów serca, amputacji oraz udarów mózgu u pacjentów z objawową miażdżycą zarostową po leczeniu wewnątrznaczyniowym w obserwacji 12-miesięcznej. Wśród wskaźników sztywności naczyń, wysokie przedzabiegowe wartości SEVR (the

subendocardial viability ratio) związane były pozytywnie z wystąpieniem większej ilości reinterwencji, zgonów, zawałów serca, amputacji czy udarów mózgu. Ponadto większa liczba punktów końcowych występowała u pacjentów z hypercholesterolemią, paleniem tytoniu, niższym ciśnieniem rozkurczowym krwi czy niższymi wyjściowymi wartościami wskaźnika paluch-ramię (TBI). Pacjenci z wyjściowo występującymi objawami krytycznego niedokrwienia kończyn doświadczali większej ilości punktów końcowych badania w porównaniu do chorych z chromaniem.

W drugiej pracy pt. „**Endothelial function in patients with critical and non-critical limb ischemia undergoing endovascular treatment**" do badania włączono 70 pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, w tym 30 z objawami krytycznego niedokrwienia i 40 z niedokrwieniem niekrytycznym (z chromaniem przestankowym), u których wykonano PTA w zakresie tętnic kończyn dolnych. Wszyscy uczestnicy badania poddani zostali rocznej obserwacji w oparciu o wizyty kontrolne po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od PTA. Oceniano stan kliniczny uczestników badania, wskaźniki ABI i TBI oraz badano funkcje śródbłonka za pomocą wskaźników FMD, RHI, PWA (pomiar fali tętna), IMT.
Na podstawie wyników udowodniono, że pacjenci z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych odnieśli większe korzyści z zabiegów rewaskularyzacyjnych w porównaniu do tych z chromaniem w kontekście wzrostu wskaźnika TBI czy gojenia ran. Pomimo to nie odnotowano trwałej poprawy w zakresie parametrów śródbłonka w żadnej z grup chorych.

W ostatniej trzeciej pracy pt. „**Dynamics of below-the-knee arterial blood flow after endovascular revascularisation of peripheral arteries as a potential predictor of clinical outcomes during one-year follow-up**" do badania włączono 287 pacjentów, u których wykonano 302 zabiegi PTA w zakresie tętnic poniżej kolana. 162 zabiegi PTA wykonano u pacjentów CLTI i 140 u chorych z chromaniem przestankowym. Po każdym zabiegu oceniano przepływ krwi w zakresie tętnic podudzia przy użyciu cyfrowej angiografi subtrakcyjnej, za pomocą liczby klatek (frame count - FC). Procedura badania była ujednolicona dla wszystkich uczestników badania. Wielkość pola ekspozycji, SID (source-to-image distance), środek cieniujący

i sposób jego podania były stałe dla wykonanych pomiarów. Obrazy angiograficzne rejestrowane były z częstotliwością 6 klatek na sekundę. Dla każdej drożnej tętnicy podudzia (piszczelowej przedniej, tylnej i strzałkowej) liczono odrębnie liczbę klatek podczas przepływu środka cieniującego pomiędzy najbardziej oddalonymi punktami naczynia objętymi polem ekspozycji (ramką).

Następnie pacjenci objęci byli roczną obserwacją w oparciu o wizyty kontrolne po 1, 3, 6 i 12 miesiącach po PTA. Każdorazowo oceniano stan kliniczny kończyny (skala Rutherford), wskaźniki ABI i TBI oraz rejestrowano zdarzenia niepożądane: konieczność reinterwencji z powodu nawrotu zwężenia lub okluzji tętnicy oraz amputacje.

W pracy tej wykazano, że szybszy przepływ krwi (mniesza ilość klatek) w zakresie naczyń podudzia predysponował do gorszych efektów klinicznych w obserwacji rocznej oraz większej liczby reinterwencji. Wolniejszy przepływ krwi w zakresie naczyń podudzi (wyższy wskaźnik FC) po zabiegach wewnątrznaczyniowych miał miejsce u chorych młodszych oraz prezentujących mniej zaawansowaną klinicznie chorobę.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat różnic w dysfunkcji śródbłonka tętnic po PTA u chorych z niedokrwieniem kończyny zagrażającym jej utracie oraz z objawami chromania, a także może nieść za sobą dość istotne implikacje kliniczne stanowiąc narzędzie do poprawy skuteczności farmakoterapii naczyniowej pod kontrolą funkcji śródbłonka. Z kolei wskaźnik FC (liczby klatek) cyfrowej angiografii subtrakcyjnej można w przyszłości wykorzystać do przewidywania drożności tętnic u pacjentów z PAD leczonych wewnątrznaczyniowo. Podsumowując, wyniki przedstawione przez Doktoranta mogą istotnie wpłynąć na poprawę endowaskularnego leczenia chorych z miażdżycą kończyn dolnych.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta w czasie publicznej obrony o:

- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników
- Czy Doktorant dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

1. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Doktorant posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach. Na stronie 9 -dotyczy pracy nr 3 -powinno być poniżej kolana zamiast w zakresie tętnic poniżej więzadła pachwinowego.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystała odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, z ich

opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrał Doktorant.

2. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Pawła KACZMARCZYKA stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Autor wykazał się znajomością piśmiennictwa z zakresu pracy, w sposób umiejętny przeprowadził eksperyment, którego wyniki starannie udokumentował, a w ich omówienie i dyskusję wniósł oryginalne elementy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat dysfunkcji śródbłonka tętnic u chorych z miażdżycą kończyn dolnych podawanych leczeniu wewnątrznaczyniowemu, a także przewidywania drożności tętnic kończyn dolnych po zbiegach endowaskularnych, co może mieć istotne implikacje kliniczne w leczeniu tej grupy chorych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Pawła KACZMARCZYKA spełnia warunki określone w art.13.ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U. Nr 65. poz.595, z późn.zm) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie dysertacji pt. „Ocena funkcji śródbłonka oraz parametrów przepływu krwi u pacjentów poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym" jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

prof.dr.hab. Agata Stanek

Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH,
ANGIOLOGII, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734