prof. dr hab. med. Aleksander Araszkiewicz

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Długa ½, 61-848 Poznań

Poznań, 14.04.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Wojciecha Magonia z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pt. „Zmiany właściwości elastycznych tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym leczonych metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych."

Promotor: **prof. dr hab. Grzegorz Kopeć**

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroba, która rozwija się zazwyczaj jako konsekwencja przebytego epizodu zatorowości płucnej w wyniku zaburzenia mechanizmów rozpuszczania skrzeplin w łożysku płucnym. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń perfuzji płucnej przy zachowanej prawidłowej wentylacji, a następnie zmian w mikrokrążeniu płucnym, wzrostu oporu płucnego, a w jego następstwie do rozwoju przeciążenia i niewydolności prawej komory serca. Przyczyny w wyniku których dochodzi do zaburzeń rezolucji skrzepliny, jej włóknienia, a następnie częściowej rekanalizacji nie są nadal dobrze poznane i wydają się złożone. Wiadomo jednak, że obecność przetrwałych zmian zakrzepowo-zatorowych zmienia nie tylko przepływ przez tętnice płucne, ale również właściwości mechaniczne naczynia, prowadzi do wzrostu sztywności ściany i zmniejszenia jej podatności na odkształcenie i pulsację. Metodą leczenia CTEPH z wyboru jest endarterektomia płucna (PEA), jednak u 30-50% pacjentów wykonanie tego złożonego, skomplikowanego i obciążającego zabiegu operacyjnego może nie być możliwe. Dlatego w grupie pacjentów zdyskwalifikowanych z PEA wykonuje się, od stosunkowo niedawna, zabiegi balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA), które okazały się procedurą skuteczną i bezpieczną u chorych nieoperacyjnych. Podczas zabiegów BPA wymagane jest czasem zastosowanie dodatkowych metod obrazowania wewnątrznaczyniowego, które pomagają prawidłowo ocenić średnicę naczynia i dobrać odpowiedni cewnik balonowy, a także lepiej zrozumieć mechanizm zabiegu, który w odróżnieniu od PEA nie polega na usunięciu zorganizowanych skrzeplin, lecz raczej na rozciągnięciu naczynia, przerywaniu przegród łącznotkankowych w zrekanalizowanej zmianie oraz przemieszczaniu i „ściskaniu" zorganizowanej skrzepliny przy ścianie naczynia. W okresie odległym dochodzi często

dodatkowo do przebudowy naczynia (pozytywnego remodelingu) i poprawy jego elastyczności. Wymienione zjawiska i mechanizmy przyczyniają się istotnie do poprawy przepływu krwi przez tętnicę płucną zajętą zorganizowanymi zmianami zakrzepowo-zatorowymi i prowadzą do istotnego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej i oporu płucnego. Doniesienia naukowe dotyczące mechanizmu działania BPA są jednak wciąż stosunkowo nieliczne i prowadzone były głównie na niewielkich grupach pacjentów. Dlatego uważam, że podjęta przez doktoranta tematyka badań wydaje się **nowatorska i dobrze uzasadniona potrzebami klinicznymi.**

Lek med. Wojciech Magoń jako swoją pracę doktorską przedstawia cykl trzech prac oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych z grupy A MNiSW o łącznym Impact Factor (IF)- 17,26. Należy zauważyć, że Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich przedstawianych publikacji.

Doktorant prawidłowo sformułował 3 zasadnicze cele pracy odnoszące się do badań podjętych w poszczególnych pracach cyklu. Do badania byli włączani pacjenci leczeni w Klinice Chorób Serca i Naczyń CMUJ – jednego z wiodących w kraju ośrodków zajmujących się diagnostyką i wieloaspektowym leczeniem CTEPH, ośrodka o randze europejskiej i udokumentowanych osiągnięciach publikacyjnych w tym zakresie. Z tego powodu metodologia wykonywanych badań oraz jakość zabiegów BPA nie budzi wątpliwości.

W pierwszej pracy cyklu pt. *„Pulmonary artery elastic properties after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic pulmonary hypertension"* (Can J Cardiol. 2019 Apr; 35(4):422-429) oceniano zmiany podatności globalnej płucnego łożyska naczyniowego oraz podatność lokalną zmian poddawanych BPA u pacjentów z CTEPH. Warto zaznaczyć, że w badaniu wykorzystano aż dwie grupy kontrolne tj. grupę pacjentów dobranych pod względem płci i wieku bez nadciśnienia płucnego i chorób mogących mieć wpływ na łożysko płucne i drugą grupę pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym. U pacjentów z CTEPH i w grupach kontrolnych oceniano parametry hemodynamiczne i ultrasonograficzne dotyczące elastyczności tętnic płucnych takie jak: podatność globalna, a także w grupie leczonej BPA wskaźnik rozciągliwości naczyń oraz wskaźnik podatności naczynia. W pracy oceniono 102 segmenty naczyniowe u 17 pacjentów z CTEPH leczonych BPA. Wykazano, że globalna podatność łożyska naczyniowego płucnego oraz lokalna podatność zwężonego segmentu jest niższa u pacjentów z CTEPH w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów bez nadciśnienia płucnego. Wykazano także, że bezpośrednio po zabiegu następuje wzrost podatności globalnej proporcjonalną do zmniejszenia płucnego oporu naczyniowego. Natomiast wskaźniki podatności lokalnej nie uległy zmianie po zabiegach BPA.

W kolejnym artykule *pt. „Virtual histology to evaluate mechanisms of pulmonary artery lumen enalrgement in response to balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary*

hypertension" (J Clin Med 2020 Jun 1;9(6):1655) oceniano stopień kompresji zorganizowanych zmian zakrzepowo-zatorowych oraz stopnia rozciągnięcia naczynia i ich wpływu na mechanizm BPA. Oceniano również skład zorganizowanych skrzeplin za pomocą wirtualnej histologii przy użyciu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). Zobrazowano 159 zmian poddanych leczeniu BPA. Autorzy opisali dwa mechanizmy odpowiedzialne za poszerzenie światła: typ A, w którym dominowało poszerzenie obrysu zewnętrznego naczynia oraz typ B, w którym dominowała kompresja zorganizowanej skrzepliny. W modelu wieloczynnikowej regresji stwierdzono, że odpowiedź typu A była związana z większym obrysem naczynia przed leczeniem. W zmianach, które wykazywały typ B stwierdzono zależność między zmniejszeniem ilości jasnozielonego materiału (widocznego w VH), a zwiększeniem powierzchni światła naczynia po leczeniu. Potwierdzono zatem, że mechanizm związany z kompresją zorganizowanej skrzepliny jest bardziej typowy dla naczyń płucnych o mniejszej średnicy, natomiast większe tętnice reagowały głównie przez poszerzenie obrysu zewnętrznego naczynia. Dodatkowo, w przypadku typu B, większą ilość jasnozielonego materiału w zmianie była związana z większym poszerzeniem światła naczynia.

W ostatnim artykule przedstawionego cyklu pt: *„Changes in inflammatory markers in patients with chronić thromboembolic pulmonary hypertension terated with balloon pulmonary angioplasty"* (Cells 2022 Apr 29;11(9):1491) dokonano oceny zmian stężenia wybranych markerów stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka w odpowiedzi na pojedynczy zabieg BPA oraz po zakończonym wieloetapowym cyklu leczenia balonową angioplastyką tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH. Nie jest bowiem znany mechanizm powstawania zorganizowanych skrzeplin, a niektóre doniesienia sugerują możliwy wpływ nasilonej odpowiedzi zapalnej oraz dysfunkcji śródbłonka za powstawanie oraz progresję CTEPH. Artykuł przedstawia analizę zmian osoczowego stężenia wybranych cytokin (IL-6, IL-8, Il-10, białko chemotaktyczne monocytów-MCP-1, hsCRP) oraz endolteliny-1 po pojedynczym zabiegu BPA oraz po ukończeniu całego cyklu leczenia. Stwierdzono, że pojedynczy zabieg BPA wywołuje przejściową ostrą i niespecyficzna reakcję zapalną, natomiast po zakończeniu całego cyklu leczenia obserwowano istotne zmniejszenie stanu zapalnego oraz poprawę funkcji śródbłonka, która koreluje z poprawą parametrów hemodynamicznych.

Wszystkie wymienione i omówione prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach klinicznych i były już poddawane ocenie merytorycznej, redakcyjnej i naukowej. Jednakże z obowiązku recenzenta mam następujące pytania dotyczące przedstawionej rozprawy doktorskiej:

1) Czy we wszystkich przypadkach jest niezbędne i możliwe stosowanie IVUS w zabiegach BPA? Kiedy szczególnie powinno być wskazane zastosowanie ultrasonografii podczas zabiegu? Jakie wg Doktoranta mogą być korzyści z zastosowania IVUS w BPA?
2) Czy ocena składu zorganizowanej zmiany zakrzepowo-zatorowej może być czynnikiem przewidującym restenozę („elastic recoil") u pacjentów po BPA? Czy pomoże wyróżnić pacjentów, u których być może powinno się stosować stenty naczyniowe?
3) Czy istnieją jakieś korelacje pomiędzy morfologią zmian ocenianą w IVUS/VH ze zmianami widocznymi w angiografii płucnej?

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa w sposób innowacyjny i interesujący przedstawia niezwykle pasjonujące dociekania nad zmianami struktury, morfologii i funkcji tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH leczonych metodą BPA. Doktorant wprowadza do oceny łożyska naczyniowego płucnego nowe parametry diagnostyczne oparte na pomiarach hemodynamicznych oraz ultrasonografii wieńcowej lub stosuje w ocenie morfologii znaną już z oceny tętnic wieńcowych, ale nie stosowaną wcześniej w ocenie tętnic płucnych metodę wirtualnej histologii udowadniając jej użyteczność w opisie mechanizmu działania angioplastyki płucnej na zorganizowane zmiany zakrzepowo-zatorowe. Dodatkowo wykazuje znaczenie czynników zapalnych u pacjentów z CTEPH leczonych BPA i ich wpływ na zmianę parametrów funkcjonalnych tętnic płucnych.

Warto zwrócić uwagę na trudności i ograniczenia, które musiały wystąpić w trakcie prowadzonych badań. Związane one były ze złożonością morfologiczna i patofizjologiczną zmian w rzadko występującej choroby jaką jest CTEPH. Po pierwsze trudno jest ocenić zmiany funkcjonalne tętnic (w tym ich podatność) oraz zmiany ciśnienia płucnego pod wpływem BPA, biorąc pod uwagę zmian w mikrokrążeniu płucnym, których zaawansowanie może być różnie nasilone. Po drugie, niezwykle trudno także klasyfikować poszczególne zmiany zakrzepowo—zatorowe na poziomie tętnic płucnych, a są one bardzo różnorodne angiograficznie, ultrasonograficznie, a dodatkowo mogą być zróżnicowane nie tylko u tego samego pacjenta, ale wręcz w obrębie tej samej segmentalnej tętnicy płucnej. Istnieje także spora zmienność w czasie spowodowana zarówno leczeniem (BPA, ale także farmakologicznym - riociguat), jak i naturalnymi procesami przebudowy (remodelingu naczynia). Wspomniana przebudowa (pozytywny remodeling) naczynia po BPA to zjawisko opisywane dość szeroko w literaturze m.in. przez właściwego twórcę metody BPA - prof. H. Matsubarę. Występują także oczywiste ograniczenia związane z techniką wykonywania ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (m.in. możliwością umieszczenia sondy w zmianie oraz jej stabilnością i uzyskaniem powtarzalnych obrazów odpowiedniej jakości), co powoduje wybiórczą ocenę jedynie wybranych zmian w naczyniach poddawanych zabiegom BPA. Na większość z tych aspektów Doktorant wskazuje

zresztą w omówieniu ograniczeń publikowanych prac. Bez wątpienia ocena morfologiczna i funkcjonalna, a także zmiany pod wpływem angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH wymaga dalszych badań na coraz większych grupach pacjentów z wykorzystaniem innych nowoczesnych technik obrazowania wewnątrznaczyniowego (np. koherentnej optycznej tomografii - OCT) jak i technik funkcjonalnych (elastografia, rezonans magnetyczny i in.).

Powyższe uwagi w żaden sposób nie zmniejszają wysokiej wartości merytorycznej i naukowej pracy. Należy stwierdzić, że recenzowana dysertacja może mieć ważne implikacje kliniczne i praktyczne w postępowaniu u pacjentów z CTEPH leczonych balonową angioplastyką płucną. Potwierdza skuteczność BPA w leczeniu, a także zawiera ważne przesłanki dotyczące mechanizmu działania angioplastyki w zorganizowanych zmianach zakrzepowo-zatorowych i ułatwia planowanie procedury. Z powyższych powodów **wartość naukową rozprawy oceniam bardzo wysoko**, jako jedną z najlepszych dysertacji, które do tej pory miałem okazję recenzować, co zresztą zostało potwierdzone opublikowaniem wyników w trzech wartościowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym z niezwykle wysokim wskaźnikiem IF, który mógłby odpowiadać nawet cyklowi habilitacyjnemu. Warto również odnotować, że aż dwie spośród 3 prac w cyklu mają wartość 140 pkt MNiSW.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom ustawowym oraz zwracam się z uprzejmą prośbą do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Magonia do dalszych etapów przewodu doktorskiego i **jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy**.

prof. dr hab. med. Aleksander Araszkiewicz

Prof. dr hab. med.
Aleksander Araszkiewicz
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych
2652467