Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus

Warszawa, 02.05.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Wojciecha Magonia

„Zmiany właściwości elastycznych tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym leczonych metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych."

powstałej w Klinice Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Promotor pracy prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć

Przewlekłe zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą rzadką, definiowaną jako obecność prekapilarnego nadciśnienia płucnego powiązanego z występowaniem charakterystycznych ubytków perfuzji płuc, ulegających prawidłowej wentylacji i obecnością zorganizowanych skrzeplin w tętnicach płucnych.

U ok 4% pacjentów po przebytej ostrej zatorowości płucnej (OZP) rozwija się CTEPH. W tej grupie chorych mechanizmy prawidłowej rezolucji skrzeplin zostają zaburzone.

Dane z polskiego rejestru pacjentów z nadciśnieniem płucnym (rejestr BNP-PL) określają zapadalność na CTEPH wynoszącą ok. 4 przypadki/milion/rok, a chorobowość na ok. 16 przypadków/milion. Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa światowego wydaję się, że w Polsce powinniśmy obserwować większą zapadalność i chorobowości na CTEPH. Najprawdopodobniej u wielu pacjentów choroba ta nie jest prawidłowo rozpoznawana a u części osób po przebytej OZP czas od początku objawów do rozpoznania wynosi wiele

miesięcy a nawet lat. Nie rozpoznane, a zatem nie leczone CTEPH, doprowadza w krótkim czasie do niewydolności prawokomorowej, znacznego pogorszenia jakości życia i w końcu do zgonu pacjenta. Bardzo ważnym jest prawidłowa diagnostyka CTEPH gdyż istnieją skuteczne metody leczenia choroby. Aktualnie metodą leczenia z wyboru u operowalnych pacjentów z CTEPH, jest zabieg endarterektomii tętnic płucnych (PEA), podczas którego zorganizowany materiał zakrzepowo-zatorowy jest usuwany z tętnic płucnych. Nową metodą leczenia CTEPH jest balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA). Istnieją także możliwości farmakologicznego leczenia CTEPH.

Wszystkie te metody są dostępne w Polsce, dlatego bardzo ważne jest prawidłowe diagnozowanie chorych z CTEPH.

Wobec powyższego temat wybrany przez lek. med. Wojciecha Magonia uważam za ciekawy i aktualny oraz poznawczo i praktycznie istotny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek med. Wojciecha Magonia jest cyklem spójnych tematycznie trzech oryginalnych publikacji. Praca została poprzedzona: spisem treści, wykazem skrótów, wstępem. Przestawiono także cele pracy, materiały i metody oraz krótki opis metod statystycznych. Każda z trzech publikacji została opatrzona podsumowaniem wyników i wnioskami. Zawarto także streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa. Rozprawa przygotowana jest przejrzyście i starannie co świadczy o szacunku dla Czytelnika.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w języku angielskim w czasopismach z Listy Filadelfijskiej: **Can J cardiol (Impact Factor 5.352, punkty MNiSW 100), J Clin Med. (Impact Factor 4.242, punkty MNiSW 140) oraz Cells (Impact Factor 7.666, punkty MNiSW 140).** We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym Autorem. Sumaryczna punktacja wszystkich prac wynosi: IF 17.260, punkty MNiSW 380, co stanowi bardzo wartościowe osiągnięcie znacznie przekraczające wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Publikacje przestawiają spójny cykl badawczy i dotyczą zmian właściwości elastycznych tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH leczonych metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony na początku pracy ułatwia lekturę, wprowadzając Czytelnika w terminologię stosowaną przez Doktoranta.

Wstęp stanowi wartościowy element rozprawy. Jest bardzo dobrze opracowany i świadczy o znajomości zagadnień poruszanych przez Doktoranta. We wstępie Doktorant w zwięzły sposób przedstawia definicję, epidemiologię i sposoby leczenia CTEPH.

Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia następujących szczegółowych celów badawczych:

1. Ocena zmian podatności globalnej płucnego łożyska naczyniowego oraz podatności lokalnej zmian poddawanych leczeniu metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.
2. Ocena stopnia kompresji zorganizowanych zmian zakrzepowo-zatorowych oraz stopnia rozciągnięcia naczynia i ich wpływu na mechanizm balonowej angioplastyki tętnic płucnych. Ocena składu zorganizowanych zmian zakrzepowo-zatorowych za pomocą wirtualnej histologii przy użyciu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.
3. Ocena zmian stężenia markerów stanu zapalnego oraz dysfunkcji śródbłonka w odpowiedzi na pojedynczy zabieg oraz po zakończonym leczeniu metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

W opublikowanej w 2019 r pracy **(Magoń W, Stępniewski J, Waligóra M, Jonas K, Podolec P, Kopeć G. Pulmonary artery elastic properties after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Can J Cardiol. 2019 Apr;35(4):422-429)** Autorzy koncentrują się na określeniu wpływu BPA na globalną podatność łożyska naczyniowego oraz lokalną podatność segmentów naczyń poddawanych BPA. Oceniono 102 segmenty naczyniowe u 17 pacjentów z CTEPH zakwalifikowanych do BPA. Wykazano, że globalna podatność łożyska płucnego oraz lokalna podatność zwężonego segmentu jest niższa u pacjentów z CTEPH w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów bez nadciśnienia płucnego oraz porównywalna do pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analizując każdy ze 103 zabiegów BPA wykazano, że bezpośrednio po zabiegu następuje wzrost podatności globalnej z 1.24 [0.94-1.73] do 1.36 [0.89-1.84] ml/mmHg; $p < 0.05$. Także 6 miesięcy po zakończeniu leczenia BPA obserwowano poprawę globalnej podatności - CPa: 1.02 [0.70-1.39] *vs* 2.08 [1.49-2.39]

mL/mmHg; $p < 0.001$. Zmiana globalnej podatności pod wpływem BPA zachowuje hiperboliczną zależność ze zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego ($R^2 = 0.74$; $p = 0.001$). Z kolei nie obserwowano zmian w lokalnej podatności, zarówno bezpośrednio po rozprężeniu cewnika balonowego (DC: 0.33 [0.20-0.47] *vs* 0.31 [0.20-0.47] %/mm Hg oraz CC: 0.06 [0.03-0.11] *vs* 0.05 [0.03-0.09] mm2/mmHg) oraz w kontroli po 6 miesiącach od zakończenia leczenia BPA (DC: 0.33 [0.20-0.47] *vs* 0.32 [0.17-0.50] %/mm Hg oraz CC: 0.06 [0.03-0.11] *vs* 0.05 [0.02-0.12] mm2/mmHg). Na podstawie powyższych wyników Autorzy sformułowali prawidłowe wnioski. Pacjentów z CTEPH w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia płucnego charakteryzuje obniżona globalna podatność łożyska naczyń płucnych oraz wskaźniki lokalnej podatności zorganizowanej skrzepliny. Pod wpływem BPA obserwowano poprawę globalnej podatności łożyska płucnego, proporcjonalną do zmniejszenia płucnego oporu naczyniowego. Z kolei wskaźniki podatności lokalnej nie uległy zmianie po leczeniu BPA.

W drugiej pracy oryginalnej **(Magoń W, Stępniewski J, Waligóra M, Jonas K, Przybylski R, Sikorska M, Podolec P, Kopeć G. Virtual histology to evaluate mechanisms of pulmonary artery lumen enlargement in response to balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Clin Med. 2020 Jun 1;9(6):1655),** oceniano, czy podczas BPA dochodzi do kompresji zorganizowanej skrzepliny oraz w jaki sposób jej skład może wpływać na stopień kompresji, a przez to na wynik BPA. Przy użyciu wirtualnej histologii zobrazowano 159 zorganizowanych skrzeplin poddanych leczeniu BPA. Wyodrębniono dwa mechanizmy odpowiedzialne za poszerzenie światła naczynia (ΔL-CSA): typ A, w którym dominowało poszerzenie obrysu zewnętrznego naczynia: ΔE-CSA = 2.8 [1.7;4.6] mm2 oraz ΔL-CSA = 1.9 [1.2;3.4] mm2; oraz typ B w którym dominowała kompresja zorganizowanej skrzepliny (ΔT-CSA): = -0.9 [-2.0;-0.1] mm2; ΔE-CSA = 0.1 [-0.4;0.7] mm2 oraz ΔL-CSA = 0.8 [0.6;1.7] mm2. W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że odpowiedź typu A była związana z większym obrysem zewnętrznym naczynia przed leczeniem: OR = 1.09 [1.01;1.17]; $p = 0.03$. Z kolei w zmianach, które wykazywały odpowiedź typu B stwierdzono zależność między zmniejszeniem ilości jasnozielonego materiału, a zwiększeniem powierzchni światła naczynia po leczeniu: $r=0.50$; $p=0.001$.

Na podstawie otrzymanych wyników potwierdzono mechanizm BPA (typ B), związany z kompresją zorganizowanej skrzepliny, typowy dla tętnic płucnych o mniejszym wymiarze, z kolei większe tętnice płucne reagowały głównie poprzez

poszerzenie obrysu zewnętrznego naczynia (typ A). Dodatkowo, w przypadku odpowiedzi typu B, większa ilość jasnozielonego materiału w zorganizowanej skrzeplinie była związana z większym poszerzeniem światła naczynia.

W kolejnej, trzeciej z cyklu, pracy oryginalnej **(Magoń W, Stępniewski J, Waligóra M, Jonas K, Przybylski R, Podolec P, Kopeć G. Changes in inflammatory markers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. Cells. 2022 Apr 29;11(9):1491)** Autorzy analizowali zmiany osoczowego stężenia cytokin zapalnych oraz endoteliny 1 po pojedynczym zabiegu BPA oraz po ukończeniu całego cyklu leczenia. Przed leczeniem pacjenci z CTEPH w porównaniu do grupy pacjentów bez nadciśnienia płucnego wykazywali podwyższone stężenie IL-6 (3.82 [2.96-6.03] *vs* 1.81 [0.88-4.48] pg/ml; $p = 0.01$), IL-8 (17.96 [14.23-25.62] *vs* 13.45 [12.46-16.02] pg/ml; $p = 0.03$) oraz ET-1 (2.68 [2.24-3.64] *vs* 1.47 [1.40-1.82] pg/ml; $p < 0.001$). Po 24 godzinach od pojedynczego zabiegu BPA stwierdzono wzrost stężenia IL-6 ($\Delta = 3.67$ (1.41-7.16) pg/ml; $p < 0.001$), IL10 ($\Delta = 0.25$ (0-0.47) pg/ml; $p = 0.003$), MCP-1 ($\Delta = 111$ (60.1- 202.8) pg/ml; $p = 0.002$), oraz hsCRP ($\Delta = 4.81$ (3.46-8.47) mg/L; $p < 0.001$.

Z kolei 6 miesięcy po zakończonym leczeniu BPA obserwowano zmniejszenie stężenia IL-6 ($\Delta = -1.61$ (-3.11; -0.20); $p = 0.03$), IL8 ($\Delta = -3.24$ (-7.72;0.82); $p = 0.01$), oraz ET-1 ($\Delta = -0.47$ (-0.96; 0.05); $p = 0.005$). Spadek poziomu ET-1 był związany z obniżeniem płucnego oporu naczyniowego ($\beta = 3.2\pm1.1$; $p = 0.01$, $R^2 = 0.33$); średniego ciśnienia w prawym przedsionku ($\beta = 3.4\pm1.5$; $p = 0.04$, $R^2 = 0.22$) oraz poziomu NT-proBNP ($\beta = 1.1\pm0.5$; $p = 0.04$, $R^2 = 0.23$).

Na podstawie uzyskanych wyników Autorzy stwierdzili, że pojedynczy zabieg BPA prowadzi do powstania ostrej oraz niespecyficznej odpowiedzi zapalnej. Z kolei po zakończeniu leczenia metodą BPA obserwuje się istotne zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego oraz poprawę funkcji śródbłonka, która koreluje z poprawą parametrów hemodynamicznych.

Na podstawie powyższych prac Autorzy sformułowali prawidłowe wnioski, które zostały zamieszczone w pracy po omówieniu poszczególnych artykułów.

Artykuł 1: Pacjentów z CTEPH w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia płucnego charakteryzuje obniżona globalna podatność łożyska naczyń płucnych oraz wskaźniki lokalnej podatności zorganizowanej skrzepliny. Pod wpływem BPA obserwowano poprawę

globalnej podatności łożyska płucnego, proporcjonalną do zmniejszenia płucnego oporu naczyniowego. Z kolei wskaźniki podatności lokalnej nie uległy zmianie po leczeniu BPA.

Artykuł 2: Potwierdzono mechanizm BPA (typ B), związany z kompresją zorganizowanej skrzepliny, typowy dla tętnic płucnych o mniejszym wymiarze, z kolei większe tętnice płucne reagowały głównie poprzez poszerzenie obrysu zewnętrznego naczynia (typ A). Dodatkowo, w przypadku odpowiedzi typu B, większa ilość jasnozielonego materiału w zorganizowanej skrzeplinie (ocena metodą wirtualnej histologii) była związana z większym poszerzeniem światła naczynia.

Artykuł 3: Pojedynczy zabieg BPA prowadzi do powstania ostrej oraz niespecyficznej odpowiedzi zapalnej. Z kolei po zakończeniu leczenia metodą BPA obserwuje się istotne zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego oraz poprawę funkcji śródbłonka, która koreluje z poprawą parametrów hemodynamicznych.

Opublikowane badania mają charakter innowacyjny. Doktorant jako pierwszy opisał właściwości elastyczne tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH posługując się bezpośrednią wizualizacją tętnic. Ponadto jako pierwszy opisał zmiany właściwości elastycznych tętnic po zabiegach BPA. Nowością jest też przeprowadzona przez Doktoranta ocena struktury skrzepliny w ocenie IVUS virtual histology.

Oprócz bardzo istotnego waloru poznawczego wyniki badań Doktoranta i wsp. mają duże znaczenie praktyczne. Pozwalają lepiej zrozumieć mechanizmy zachodzące w trakcie zabiegów BPA oraz rozwijać tą metodę zabiegowego leczenia chorych z CTEPH.

Piśmiennictwo cytowane przez Doktoranta jest właściwie dobrane i obejmuje doniesienia z ostatnich lat.

Z obowiązku recenzenta mam zapytanie:

- W pracy oryginalnej **Can J Cardiol. 2019 Apr;35(4):422-429)** wyodrębniono grupę 10 zdrowych pacjentów poddanych cewnikowaniu prawej części serca. Jakie były wskazania do wykonania RHC w tej grupie badanych?

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. med. Wojciecha Magonia pt. " **Zmiany właściwości elastycznych tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym leczonych metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych**" spełnia, a nawet znacznie przekracza,

wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosku o dopuszczenie lek. med. Wojciecha Magonia do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto wnioskuję do Rady Dyscypliny o nadanie pracy wyróżnienia. Zasługuje ona na nie ze względu na bardzo wysoki współczynniki oddziaływania, ważną tematykę badań, innowacyjność, rozbudowaną metodykę oraz precyzyjne opracowanie tematu prowadzące do znaczących poznawczo wniosków.

Z poważaniem

6565404

prof. dr hab. n. med.
Michał Chmielewski
specjalista chorób wewnętrznych
Kardiolog

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa,
tel. (+4822) 502 1144, fax (+4822) 5022142
Kierownik: Prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk