

Akceptuję
A. J.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Roleder

*Klinika Chorób Strukturalnych Serca III Katedry Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

Oddział Kardiologii

*Wojewódzki Szpital Specjalistycznego w Wrocławiu
ul. Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław*

Wrocław, 09.04.2022

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lekarza Doroty Ochijewicz, pt.

„Zastosowania optycznej koherentnej tomografii w ocenie odległych wyników przezskórnych
interwencji wieńcowych”

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Janusz Kochman
Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. i n. o zdr. Mariusz Tomaniak

**I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawki Uniwersytet Medyczny**

Choroba niedokrwienna serca stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Europie. Przewlekły stan zapalny leżący u podłoża rozwoju miażdżycy wpływa również na ryzyko destabilizacji blaszki miażdżycowej. Metodową, która przyżyciowo pozwala na bardzo dokładną diagnostykę choroby niedokrwiennej serca jest optyczna koherentna tomografia (ang. *optical coherence tomography*, OCT). OCT jest inwazyjną techniką obrazowania wewnątrznacyniowego opartą na analizie odbitej wiązki światła w zakresie fali bliskiej podczerwieni generowanego przez umieszczony w tętnicy wieńcowej cewnik zawierający światłowód. Dzięki wysokiej rozdzielczości (10-20 μm) metoda ta umożliwia przyżyciową ocenę elementów blaszki miażdżycowej, światła i ściany naczynia z dokładnością zbliżoną do badania histopatologicznego. Ponadto OCT pozwala w bardzo dokładny sposób ocenić efekty implantacji stentów do naczyń wieńcowych i ocenić sposób gojenia się naczynia po implantacji stentu.

Jednym z elementów gojenia się tkanki po implantacji stentu jest wzrost nowej błony wewnętrznej, czyli neointymy. OCT w unikalny sposób pozwala na ocenę procesów związanych z tworzeniem się neointymy poprzez dokładny pomiar struktury, grubości i dystrybucji tkanki wyścielającej implantowany stent, ocenę stopnia pokrycia i prawidłowego przylegania poszczególnych przeseł stentu przez neointymę, a także morfotyczną ocenę zjawiska restenozy oraz neoaterosklerozy. Identyfikacji powyższych parametrów wydaje się mieć kluczowe znaczenie w poszukiwaniu obrazowych wykładników ryzyka późnych powikłań po PCI.

W przedstawionym cyklu pracy składających się na rozprawę doktorską lekarza Doroty Ochijewicz, autorka skupiła się na zależności pomiędzy obecnością i nasileniem obrazowych parametrów odczynu zapalnego w OCT a cechami nieprawidłowego gojenia się ściany naczynia po zabiegu przezskórnej implantacji stentów, u pacjentów z szerokim klinicznym spektrum zespołów wieńcowych oraz typem zastosowanej platformy wewnątrzwieńcowej. Autorka w cyklu

publikacji przedstawiła wyniki odległej oceny gojenia się naczyń w OCT po implantacji rusztowań bioresorbowalnych (BRS – bioresorbable scaffold) i stentów uwalniających lek antymitotyczny (DES – drug eluting stents) z uwzględnieniem wykładników stanu zapalnego, neoaterosklerozy i proliferacji neointymy w populacji pacjentów z ostrym i przewlekłym zespołem wieńcowym.

W publikacji *“Peri-strut low intensity areas and in-scaffold neointima growth after bioresorbable scaffold implantation in STEMI. A serial optical coherence tomography study.”* została oceniona częstość oraz stopień nasilenia obszarów małej intensywności wokół przęseł stentu (PLIA – peri-strut low intensity area) w procesie gojenia się naczyń po implantacji BRS pierwszej generacji w grupie pacjentów ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST segment elevation myocardial infarction, STEMI). Wyniki pozwalały stwierdzić cechy neoaterosklerozy w miejscu implantowanego BRS u 74% pacjentów po 1 roku oraz u wszystkich pacjentów po 2 i 5 latach. Najczęściej były to zwapnienia oraz akumulacja makrofagów. Z kolei PLIA była widoczna w pierwszych dwóch latach po implantacji. Natomiast nie obserwowano PLIA w 5 lat po implantacji BRS w zawale serca STEMI. W ramach obserwacji klinicznej odnotowano trzy ponowne interwencje w obrębie leczonej zmiany. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że jest to pierwsze badanie oceniające gojenie się naczyń po implantacji BRS w zawale serca STEMI w obserwacji odległej. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo. Dyskusja w przedstawionej pracy jest dobrze prowadzona, a dobór piśmiennictwa prawidłowy. Praca prezentuje dużą wartość poznawczą i stanowi istotny wkład w ocenie leczenia ostrych zespołów wieńcowych za pomocą BRS. Jedynym istotnym ograniczeniem pracy jest mała grupa badawcza. W analizie pokusiłbym się o korelację morfologii zmiany po 2 latach od implantacji BRS i

obecności neoaterosklerozy w obserwacji 5 letniej. Oceny odpowiadających segmentów naczyniowych można by wykonać w interwałach 1mm. Ponad to wartym oceny jest analiza wpływu czynników ryzyka chorób wieńcowej na morfologię formującej się neointimy, jak to zostało wykonane w pracy poniżej.

W publikacji *“Atherogenesis in Native Coronary Segments and In-Stent Neoatherogenesis Beyond Three Years After First-Generation Drug-Eluting Stent Implantation: Angiographic and Optical Coherence Tomography Study”* analizie poddano grupę pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym leczonych PCI z implantacją DES pierwszej generacji (Cypher – stent uwalniający sirolimus oraz Taxus – stent uwalniający paklitaksel). Seryjna analiza angiograficzna, OCT oraz kliniczna została przeprowadzona po 3 i 9 latach od zabiegu w celu oceny progresji zmian miażdżycowych w natywnych odcinkach tętnic wieńcowych i jej potencjalnego związku ze zjawiskiem neoaterosklerozy w obrębie neointimy. Publikacja ta pokazała, że progresja zmian w natywnych odcinkach tętnic wieńcowych była jedynym znamienym statystycznie predyktorem występowania neoaterosklerozy. Ponadto, cechy neoaterosklerozy były częściej stwierdzane u pacjentów z wyższym stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości oraz z większą maksymalną grubością neointimy i obecnością PLIA. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo. Dyskusja w przedstawionej pracy jest dobrze prowadzona, a dobór piśmiennictwa prawidłowy. Praca prezentuje dużą wartość poznawczą i kliniczną.

W kolejnej pracy zatytułowanej *„Chronic Total Occlusion 5 Years After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: A Serial Optical Coherence Tomography Assessment”* autorka przedstawiła przypadek pacjenta z przewlekłą okluzją naczynia po implantacji BRS w 5 lat od

zabiegu. Seryjna analiza OCT po 1 roku i 2 latach wykazała znaczne nasilenie PLIA wraz z progresją miażdżycy w dystalnym odcinku BRS. Po 5 latach w miejscu stwierdzanych zmian uwidoczniono przewleklą okluzję tętnicy. Obserwacja jest klinicznym uzupełnieniem wyników prac prezentowanych powyżej.

Ostatnia z prezentowanych prac zatytułowana „*Inflammation as a determinant of healing response after coronary stent implantation*” opisuje stopień nasileniem miejscowej reakcji zapalnej w naczyniach wieńcowych po implantacji poszczególnych generacji stentów. Ponad to usystematyzowano wiedzę dotyczącą zastępczych, obrazowych wykładników stanu zapalnego w OCT, które mogą być związane z nadmierną akumulacją komórek zapalnych. W pracy przeanalizowano także dostępne dane dotyczące potencjalnej terapii przeciwzapalnej w redukcji zdarzeń sercowo–naczyniowych. Prezentowana praca wskazuje na ogromną wiedzę doktorantki z zakresu obrazowania wewnątrznaczyniowego jak i patofizjologii gojenie się naczyń wieńcowych po implantacji stentów.

Podsumowanie

Reasumując, Kandydatka na stopień doktora nauk medycznych w sposób poprawny zaprojektowała badania przedstawione w dysertacji, właściwie analizuje i przedstawia otrzymane wyniki oraz omawia je wskazując na ich miejsce w kontekście dostępnej literatury światowej z tego tematu. Sposób opisu metodologii i narzędzi statystycznych oceniam również jako właściwy i uporządkowany. Uzyskanie wyniki stanowią cenny wkład w dziedzinę dotyczącą oceny gojenia się naczyń wieńcowych po implantacji stentów różnej generacji oraz w różnych sytuacjach klinicznych.

Rekomendacje

Stwierdzam, że powierzona mi do recenzji praca doktorska lekarza Doroty Ochijewicz, pt. „*Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii w ocenie odległych wyników przezskórnych interwencji wieńcowych*” pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Janusza Kochman i promotora pomocniczego dr hab. n. med. i n. o zdr. Mariusza Tomaniak, w sposób bezsprzeczny spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Biorąc pod uwagę całość pracy doktorskiej zgłaszam wniosek do Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Doroty Ochijewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponad to, z uwagi na wysoką metodologiczną jakość pracy, istotny wkład we współczesną wiedzę na temat gojenia się naczyń wieńcowych po implantacji stentów i rusztowań bioresorbowalnych oraz opublikowanie ww. prac w czasopismach indeksowanych w *Journal Citation Report*, zwracam się do Rady z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Roleder

Tomasz Roleder