

Akceptuję
HJW

Warszawa, 2023.09.20

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bojakowski
2 Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej PIM MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Recenzja pracy doktorskiej lekarz Izabeli Nawrockiej pt.: **"Ocena wpływu parametrów morfologicznych tętniaka aorty brzusznej i leczenia zabiegowego na ciśnienie centralne i funkcję mięśnia lewej komory"**.

Tętniak aorty brzusznej jest chorobą naczyniową, które polega na jej patologicznym, nadmiernym poszerzeniu, często związanym z istotnymi wygięciami i powstaniem przyściennej skrzepliny. Tętniak aorty brzusznej może prowadzić do poważnych powikłań, w tym pęknięcia - bezpośredniego zagrożenia życia chorego. Etiopatogeneza powstawania tętniaków aorty brzusznej jest wieloczynnikowa, a mechanizmy leżące u jej podstawy nie zostały ostatecznie określone, związane są jednak z osłabieniem mechanicznym ściany aorty, zwiększonym ciśnieniem krwi, ogólnymi i miejscowymi zmianami hemodynamiki. U chorych z tętniakami aorty brzusznej często współistnieją patologie kardiologiczne, które częściowo są następstwem tych samych czynników sprawczych (m.in. nadciśnienie tętnicze, nikotynizm). Dodatkowym czynnikiem wpływającym na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych jest zwiększona w porównaniu do kontroli sztywność ściany aorty (objawiający się m.in. zwiększonym aortalnym wskaźnikiem wzmocnienia, wyższymi wartościami aortalnej prędkości fali tętna). Jest to mechanizm, który prawdopodobnie prowadzi do często obserwowanych u chorych z tętniakami aorty brzusznej zmian w strukturze serca obejmujących m.in. przerost ściany i obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Znaczne poszerzenie aorty, często współistniejące zagięcia i jej wydłużenie, powodują również miejscowe zawirowania przepływu krwi, powstanie miejsc o obniżonych wartościach napięcia ścinającego, wysokich wartościach indeksu oscylacyjnego napięcia ścinającego. Te miejscowe zmiany promują stan zapalny w ścianie naczynia i jej przebudowę, powstawanie przyściennej skrzepliny. Naturalny przebieg choroby obejmuje stopniowy wzrost średnicy tętniaka aorty brzusznej, co zwiększa ryzyko jego pęknięcia. Dla zapobiegnięcia takiego fatalnego powikłania, średnica >55 mm tętniaka aorty brzusznej u mężczyzn, >52 mm u kobiet oraz tętniaki szybko rosnące, są wskazaniem do leczenia operacyjnego. Aktualnie polega ono najczęściej na wszczepieniu protezy wewnątrznaczyniowej (stentgraftu) do wnętrza tętniaka, co ma na celu jego wyłączenia z krwioobiegu. Takie małoinwazyjne leczenie niemal wyeliminowało z praktyki klinicznej operacje klasyczne tętniaka aorty brzusznej, które stosowane są obecnie bardzo wybiórczo u młodych chorych lub w przypadku braku możliwości technicznych wykonania zabiegu wewnątrznaczyniowego. Mimo istotnej redukcji ryzyka wczesnych powikłań i zgonu w okresie okołoperacyjnym, leczenie wewnątrznaczyniowe związane jest z ryzykiem wystąpienia różnych komplikacji późnych. Są to przede wszystkim przecieki krwi do worka tętniaka, które zwiększają ryzyko pęknięcia tętniaka i często wymagają wtórnych interwencji zabiegowych. Znacznie mniej znaną konsekwencją wszczepienia stentgraftu do worka tętniaka aorty jest istotne zwiększenie sztywności jej ściany i związane z tym następstwa kardiologiczne oraz wpływ na przebudowę ściany aorty i morfologię tętniaka. Należy podkreślić, że ściana stentgraftu może być nawet 100 razy sztywniejsza niż natywna ściana aorty.

Celem recenzowanej Pracy Doktorskiej była ocena wpływu morfologii tętniaka aorty brzusznej i leczenia za pomocą stentgraftu na sztywność tętnic i funkcję lewej komory serca. Praca Doktorska lekarz Izabeli Nawrockiej ma typowy układ i składa się z 7 części, dodatkowo zawarte są streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów użytych w tekście, Opinia Komisji Bioetycznej oraz spis rycin i tabel. Układ pracy doktorskiej jest klarowny i nie budzi moich uwag. We Wstępie Doktorantka w sposób przejrzysty przedstawiła aktualne, najważniejsze elementy wiedzy dotyczące tętniaków aorty brzusznej – ich

etiopatogenezy, obrazowania, leczenia zachowawczego i operacyjnego oraz ciśnienia centralnego krwi, hemodynamiki przepływu krwi, sztywnienia tętnic oraz metod ich oceny. W tej części Doktorantka zawarła również szereg bardzo przejrzystych i pomocnych rycin bardzo dobrze dopełniających opisy. W kolejnej części Doktorantka przedstawiła szczegółowe cele pracy i hipotezy badawcze, które również sformułowane są klarownie i nie mam do nich zastrzeżeń. W 3 części Materiał i metody opisano kryteria włączenia i wykluczenia z badania, założenia dotyczące liczebności chorych, opisano schemat badań, analizowane parametry ciśnienia, prędkości fali tętna, parametry echokardiograficzne oraz sposób oceny angiografii tomografii komputerowej (TK) tętniaków aorty brzusznej. W badaniu zastosowano nowoczesne narzędzia badawcze, w ich opisie Doktorantka wykazała się zarówno wyśmienitymi podstawami teoretycznymi, jak i dużą wiedzą praktyczną.

Część 4 Pracy Doktorskiej obejmuje zastosowane metody analizy statystycznej – do tej części nie mam żadnych zastrzeżeń. W części 5 Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawiła uzyskane wyniki, które obejmują dokładną charakterystykę badanej kohorty, wyniki tomograficznej oceny morfologii tętniaka aorty brzusznej, charakterystykę ciśnienia centralnego, obwodowego i prędkości fali tętna oraz korelacje między badanymi cechami morfologii tętniaka i ciśnienia centralnego, obwodowego, prędkości fali tętna, parametrów echokardiograficznych. Kolejnym elementem są wyniki analiz oceniających wpływ wszczepienia stentgraftu na parametry hemodynamiczne i echokardiograficzne. Autorka stwierdziła w badanej grupie chorych istnienie dodatniej korelacji parametrów morfologicznych tętniaka aorty brzusznej (maksymalnej średnicy, długości tętniaka, objętości tętniaka oraz objętości skrzepliny przyściennej) z niektórymi parametrami ciśnienia centralnego (czas CT1, CT1R) oraz ujemną korelację między objętością skrzepliny a współczynnikiem i ciśnieniem wzmocnienia skorygowanymi do częstości serca 75/min. Doktorantka ustaliła również ujemną korelację masy lewej komory i dodatnią korelację wskaźnika globalnej efektywności pracy serca, wskaźnika globalnej efektywności pracy serca z maksymalną średnicą tętniaka aorty brzusznej. Istotną obserwacją wykazaną w ocenianej pracy jest również istotny wzrost ciśnienia tętna obwodowego i centralnego po wszczepieniu stentgraftu. Ta część Pracy Doktorskiej oprócz bardzo dokładnego omówienia wyników zawiera ryciny ilustrujące bardzo demonstracyjnie uzyskane rezultaty i wzajemne korelacje.

W kolejnej 6 części - Doktorantka bardzo dokładnie omówiła uzyskane wyniki, odnosząc je do opublikowanego dotychczas piśmiennictwa. Obserwowany wśród chorych z tętniakiem aorty brzusznej wzrost czasu CT1 – centralnego czasu od początku fali tętna do pierwszego szczytu skurczowego ciśnienia według Autorki ma być parametrem określającym zwiększone obciążenie następcze lewej komory serca spowodowane obecnością patologicznego poszerzenia aorty brzusznej. To zwiększone obciążenie następcze nie powodowało jednak w badanej grupie chorych obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory w warunkach spoczynku, przed operacją. Zgadzam się z Doktorantką, że w takiej sytuacji kolejne dodatkowe zwiększenie obciążenia następczego może jednak doprowadzić do dekompensacji i objawowych zaburzeń kurczliwości serca. Autorka stwierdziła również w swoim badaniu istnienie ujemnej korelacji między objętością skrzepliny przyściennej a współczynnikiem wzmocnienia skorygowanym do częstości serca 75/min oraz ciśnieniem wzmocnienia skorygowanym do częstości serca 75/min. Jest to nowość i nie jest zbieżna z dotychczas opublikowanymi obserwacjami klinicznymi. Taka zależność znajduje jednak potwierdzenie w badaniach nad wpływem obecności skrzepliny przyściennej na biomechanikę i zmiany naprężenia ściany aorty - obniżenie maksymalnego i średniego naprężenia ścinającego ściany aorty. Zmniejszenie współczynnika wzmocnienia wraz ze wzrostem objętości skrzepliny może ograniczać zwiększone obciążenie serca. Działanie to jednak jest dynamiczne i jest niwelowane przez zmiany budowy samej skrzepliny, która wraz ze starzeniem nabiera innych właściwości. Doktorantka zaobserwowała również związek między objętością skrzepliny przyściennej worka tętniaka a parametrem globalnej pracy serca (GWI), co jest zbieżne z dotychczasowymi publikacjami opisującymi większe ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z dużą objętością skrzeplin przyściennych w worku tętniaka aorty brzusznej.

Analizując wpływ wszczepienia stentgraftu do tętniaka aorty brzusznej Doktorantka stwierdziła istotny wzrost ciśnienia tętna obwodowego i centralnego oraz parametrów pracy serca – globalnej pracy serca (GWI) i wskaźnika globalnej efektywnej pracy serca (GCW). Są to parametry związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu chorego z powodu powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej, zwiększonym obciążeniem serca. Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic wymiarów jam serca, masy lewej komory serca, frakcji wyrzutowej i parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory, ani PWV po wszczepieniu stentgraftu.

Kolejną częścią Pracy Doktorskiej stanowi 5 wniosków, są one udokumentowane uzyskanymi wynikami, dobrze sformułowane i nie budzą moich zastrzeżeń. Za najważniejsze wnioski badania uważam,

stwierdzenie obecności wpływu tętniaka aorty brzusznej, jego morfologii na obciążenie serca oraz wykazanie zwiększenia obciążenia kardiologicznego przez wszczepienie stentgraftu.

Moje uwagi i komentarze dotyczące pracy Doktorskiej Izabeli Nawrockiej:

Uwagi dotyczące metodyki badania, które mogłyby poprawić jakość analiz, to po pierwsze wykorzystanie sprzężenia angiografii tomografii komputerowej z EKG. Pozwoliłoby to na wyeliminowanie, a przynajmniej zmniejszenie dynamicznych deformacji aorty związanych z cyklem pracy serca. Często takie odkształcenia konfiguracji tętniaka przekraczają 1 mm, co może być istotnym problemem w przypadku obecności znaczących krzywizn worka tętniaka lub tętnic biodrowych.

Kolejna uwaga dotyczy metodyki pomiaru średniej gęstości skrzepliny przyściennej, co stanowi bardzo ciekawy element przeprowadzonego badania. Doktorantka wykorzystwała w tym celu narzędzie rutynowo stosowane w ocenie badań wykonanych z zastosowaniem tomografii komputerowej – pomiar Region of Interest (ROI). Ta metoda umożliwia pomiar gęstości skrzepliny w wybranej, ale niestety dość niewielkiej objętości. Moim zdaniem znacznie bardziej interesującym byłoby określenie gęstości całej objętości skrzepliny, z określeniem maksymalnych (uwapnionych) i minimalnych (niestabilnych?) fragmentów skrzepliny, oraz ich odniesienia przestrzennego do ściany aorty i korelacja ze sztywnością ściany.

W analizie wykonywanych pomiarów po leczeniu operacyjnym należałoby również uwzględnić ewentualne zmiany farmakoterapii, do których doszło po wszczepieniu stentgraftu.

Z kolei w omówieniu uzyskanych wyników po wszczepieniu stentgraftu proponowałbym uwzględnić budowę zastosowanych protez wewnątrznaczyniowych. Odmienności budowy stentgraftu – materiału budującego jego szkielet, kształtu rusztowania (Z-kształtny, spiralny), położenia względem protezy (na zewnątrz/wewnątrz), stosowanego systemu mocowania górnego (obecność i długość tzw. korony, obecność haczyków itd.), jak i materiału samej protezy (dakron/PTFE), w sposób istotny determinują różnice ich podatności i sztywności całej protezy. Kolejnymi istotnymi elementami wpływającymi na prędkość fali tętna, który wymaga uwzględnienia w analizie wyników jest długość protezy wewnątrznaczyniowej, jej średnica, ewentualne taperowanie, wzajemna proporcja średnic i długości odnóg stentgraftu. Znaczna różnica długości lub średnic zastosowanych odnóg stentgraftu może powodować różnice oporów naczyniowych, które istotnie wpływają na pomiary hemodynamiki przepływu, sztywności. Potencjalny wpływ na sztywność ściany aorty brzusznej po wszczepieniu stentgraftu mogą mieć również stosowane mocowania między poszczególnymi elementami protezy wewnątrznaczyniowej (ich liczba, wielkość powierzchni przylegania, długość).

Aspektami wartymi dalszej analizy są również wszelkie deformacje stentgraftów związanych z ich migracją, zagięciami, remodelling tętniaka po wszczepieniu stentgraftu obejmujący zmiany średnicy aorty, ewentualna obecność przecieków typu 1, 2, 3, 4. Zwiększona sztywność aorty po wszczepieniu stentgraftu może indukować poszerzenie się szyi tętniaka i przez to promować powstanie nowych przecieków typu 1A – w miejscu górnego mocowania stentgraftu. Z kolei powstanie przecieku/brak odpowiedniego przylegania materiału protezy do ściany aorty może wpływać na sztywność ściany. Wiadomo również, że wszczepienie protezy wewnątrznaczyniowej powoduje w różnym stopniu skrócenie i wyprostowanie przepływu w aorcie, co obserwuje się zwłaszcza w przypadkach tętniaków z dużymi zagięciami czy obejmującymi tętnice biodrowe. Takie skrócenie tętniaka aorty brzusznej po wszczepieniu stentgraftu ma wpływ na długość drogi fali tętna. Ocena wpływu wszczepienia stentgraftu powinna również uwzględniać inne poza badanymi przez Doktorantkę morfologiczne parametry - w szczególności stosunek średnic protezy wewnątrznaczyniowej i aorty (tzw. *oversizing* – wszczepiana proteza wewnątrznaczyniowa ma większą średnicę niż szyja tętniaka aorty – co stanowi podstawę uzyskania uszczelnienia), stosunek powierzchni obu tętnic biodrowych, ewentualne współwystępowanie zwężeń w tętnicach kończyn dolnych odprowadzających krew z odnóg stentgraftu. Wszczepienie protezy wewnątrznaczyniowej determinuje odśrodkowe ciśnienie w miejscu jej kotwiczenia, prowadzi również do miejscowego przewlekłego mechanicznego uszkodzenia ściany aorty w tym miejscu, co promuje reakcję komórek zapalnych, enzymów proteolitycznych prowadzącą do dalszej przebudowy ściany naczynia. Zwiększona sztywność ściany aorty po wszczepieniu stentgraftu prowadzi również do miejscowych zaburzeń przepływu, powstawania miejsc zawirowań, stagnacji w okolicach wszczepionej protezy co prowadzi do powstawania przyściennych skrzeplin.

Doktorantka w swoim badaniu oceniała wpływ morfologii tętniaka aorty brzusznej i wszczepienia protezy wewnątrznaczyniowej na parametry echokardiograficzne, hemodynamiczne. Stan pandemii COVID-19 w sposób istotny utrudnił Doktorantce przeprowadzenie tego starannie zaplanowanego badania. Uważam, że temat pracy jest bardzo ciekawy, zaobserwowane zależności są ważne, mogą a nawet powinny być uwzględniane w praktyce klinicznej, opiece nad chorymi z tętniakami aorty brzusznej. Zaobserwowane wyniki badań powinny również być uwzględnione w projektowaniu protez wewnątrznaczyniowych, ukierunkowanym na ograniczenie wzrostu sztywności aorty. Mam nadzieję, że Doktorantka będzie kontynuowała swoją ciekawą pracę. Analiza wszystkich interesujących aspektów tych związków wymaga oczywiście włączenia większej liczby chorych.

Praca Doktorska Izabeli Nawrockiej świadczy o jej dużej wiedzy z zakresu kardiologii, angiologii i napisana jest z dużą erudycją, ale również bardzo starannie, jest dziełem bardzo dobrze ilustrowanym co ułatwia czytanie. Niemniej widoczne są pojedyncze niedociągnięcia – np. wykorzystanie określenia komórki endothelialne zamiast komórki śródbłonka, długość światła przepływu tętniaka (lumen length) zamiast długość światła przepływu w tętniaku, objętość światła przepływu tętniaka (lumen volume) zamiast objętość światła przepływu [krwi] w tętniaku. Ponadto widoczne są również niewielkie niedociągnięcia edytorskie (brak spacji po przecinkach w niektórych przypisach, używanie skrótów CSBP, CDBP zamiast CSP, CDP). Niemniej jednak praca napisana jest bardzo dobrze, w sposób przejrzysty, zgodny z wymogami pracy naukowej. Drobne niedociągnięcia pracy doktorskiej dotyczące jej formy, absolutnie nie obniżają jej bardzo dużej merytorycznej wartości. Co więcej badania zostały zaplanowane bardzo dokładnie - m.in. w oparciu o przewidywane wyniki określono wielkość badanej próby. Świadczy to o systematyczności Doktorantki, znajomości zasad prowadzenia badań naukowych. Wartość przeprowadzonych analiz jest duża również dzięki prawidłowo zastosowanej metodyce poszczególnych analiz oraz dokładnej analizie statystycznej. Przedstawione wyniki mają istotne implikacje kliniczne, posiadające duże znaczenie dla codziennej praktyki dla lekarzy zajmujących się chorymi z tętniakami aorty brzusznej. Mam nadzieję, że wpłyną na redukcję ryzyka powikłań kardiologicznych u chorych po wszczepieniu protezy wewnątrznaczyniowej do światła tętniaka aorty brzusznej.

Na zakończenie stwierdzam, że oceniana Rozprawa Doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Praca lekarz Izabeli Nawrockiej stanowi samodzielny i oryginalny dorobek, który powstał dzięki wiedzy, sumienności, dokładności i pracowitości Autorki. W szczególności Doktorantka wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną, umiejętnością oryginalnego rozwiązania bardzo ciekawego, złożonego i problemu naukowego obejmującego kilka dziedzin medycyny. Fakty te również wskazują, że Doktorantka posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bojakowski
specjalista chirurgii ogólnej i naczyniowej

