



INSTYTUT

„POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”  
Klinika Kardiochirurgii

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. instytutu Andrzej Kansy

Al. Dzieci Polskich 20, 04 – 730 Warszawa, tel. sek.: / 022 / 815-73-39, 815-73-46, fax.: 815-73-40  
e-mail: [oddzial.kardiochirurgia@ipczd.pl](mailto:oddzial.kardiochirurgia@ipczd.pl)

---

Warszawa, 30.03.2023

Dr hab. n. med. Prof. Instytutu Andrzej Kansy

Klinika Kardiochirurgii Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

#### OCENA

Całokształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego pod tytułem: „**Uwarunkowania krwawień pooperacyjnych w kardiochirurgii**” dr n. med. **Piotra Mazura**, z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego doktora habilitowanego na podstawie art. 219. ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Recenzję przygotowano na podstawie decyzji Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 2023 roku o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Piotra Mazura.

Dr n. med. Piotr Mazur w 2011 roku ukończył studia na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. W 2015 roku ukończył studia podyplomowe: „Biostatystyka – praktyczne aspekty statystyki w badaniach medycznych” w Medycznym Centrum Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W roku 2019 uzyskał stopień doktora nauk medycznych, nadany z wyróżnieniem przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, na podstawie rozprawy doktorskiej: „Aktywacja układu krzepnięcia w stenozie aortalnej powikłanej poszerzeniem aorty wstępującej – cykl publikacji. Promotorem rozprawy doktorskiej był prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak. W roku 2019 dr Piotr Mazur zdał europejski egzamin specjalizacyjny w zakresie kardio-torakochirurgii (Member of European Board of Cardiothoracic Surgery, MEBCTS), a w roku 2020 zdał z

wyróżnieniem, uzyskując najwyższy wynik wśród zdających, Państwowy Egzamin Specjalizacyjny w dziedzinie kardiologii. Od stycznia 2013 roku dr Piotr Mazur jest zatrudniony w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytutu Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum. W latach 2013 – 2019 na etacie rezydenta w zakresie kardiologii, od 2019 do 2020 roku jako starszy asystent. W latach 2020 – 2022 odbył szkolenie jako Advanced Cardiovascular Surgery Fellow, Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Od listopada 2022 roku odbywa szkolenie jako Minimally Invasive Valve Surgery Fellow w Herzzentrum Leipzig, Lipsk, Niemcy.

Od początku pracy naukowej, zainteresowania naukowe dr Piotra Mazura związane są z układem krzepnięcia krwi i jego wpływem na krwawienie po operacjach kardiologicznych. Współpraca z Zespołem prof. dr n. med. Anetty Undas w ramach Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II umożliwiły analizę funkcji układu krzepnięcia na praktycznie wszystkich jego płaszczyznach. Doktor Piotr Mazur opublikował 15 prac, które dotyczyły tematyki krzepnięcia po operacjach chirurgicznych. Po operacjach kardiologicznych utrata krwi może być związana z czynnikami chirurgicznymi (krwawienie chirurgiczne z linii szwów, nieoptymalna homeostaza) lub z zaburzeniami układu krzepnięcia, takimi jak dysfunkcja płytek krwi i/lub ich utrata związana z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, upośledzenie agregacji płytek indukowane lekami, czy niedobór czynników krzepnięcia np. poziom fibrynogenu mierzony przy przyjęciu na intensywną terapię po operacji kardiologicznej jest szczególnie silnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia krwawienia (Ranucci i wsp.). Pomimo znacznego postępu w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów kardiologicznych, zidentyfikowanie chorych, u których istnieje podwyższone ryzyko krwawienia jest trudne. Rutynowo wykonywane testy układu krzepnięcia nie identyfikują tych chorych. Próba odpowiedzi na te istotne z punktu klinicznego problemy przyczyniły się do wyboru tematu postępowania habilitacyjnego przez doktora Piotra Mazura.

### **Osiągnięcia naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym**

Tematem osiągnięcia naukowego przedstawionego w postępowaniu habilitacyjnym są **„Uwarunkowania krwawień pooperacyjnych w kardiologii”**

Cykl obejmuje trzy interesujące i pionierskie publikacje o łącznym Impact Factor 18,995.

Celem przedstawianego cyklu prac było zbadanie i przedstawienie uwarunkowań krwawień pooperacyjnych w kardiologii, z uwzględnieniem oceny układu krzepnięcia i fibrynolizy, czynnika von Willebranda i funkcji płytek krwi jak również czynnika chirurgicznego mogącego mieć wpływ na krwawienie pooperacyjne.

W pierwszej pracy **“Plasma fibrin clot properties affect blood loss after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis”** autorzy badali pacjentów poddawanych operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu degeneracyjnej stenozy. W skalach oceniających przedoperacyjnie ryzyko krwawienia, w tym w skali Papworth (*Papworth Bleeding Risk Stratification Score*), wada zastawki aortalnej (zarówno stenozą, jak i niedomykalność) jest wymieniana jako czynnik ryzyka zwiększonego krwawienia po operacji. Degeneracyjna stenozą aortalną jest jedną z najczęstszych wad zastawkowych, zapadalność wzrasta wraz z wiekiem, a wszczęcie zastawki aortalnej pozostaje jedną z częściej wykonywanych operacji kardiologicznych. Dane literaturowe sugerują, że w stenozie aortalnej ryzyko krwawień może być zwiększone, co wynika z nierównowagi układu czynnika von Willebranda (vWF) (działanie sił ścinających przy przepływie krwi z wysoką prędkością przez stenotyczną zastawkę prowadzi do utraty wielkocząsteczkowych multimerów vWF i spadku jego biologicznej aktywności). Ostatnim etapem kaskady krzepnięcia jest konwersja fibrynogenu w fibrynę. Skrzep fibrynowy jest wypadkową działania szeregu białek osoczowych i odzwierciedla sprawność układu krzepnięcia na ostatnim etapie. Trójwymiarowa struktura sieci fibrynowej zależy od czynników genetycznych i środowiskowych oraz cechuje się dużą zmiennością osobniczą. U osób, u których poziom fibrynogenu oscyluje w granicach normy, skrzep fibrynowy może wykazywać różny fenotyp. Skrzepy fibrynowe zbudowane z ciasno upakowanych cienkich włókien są relatywnie odporne na fibrylizację i taki “prozakrzepowy” fenotyp skrzepu fibrynowego był wcześniej opisywany w różnych stanach chorobowych, jak zawał serca, udar niedokrwienny mózgu czy żylna choroba zakrzepowo zatorowa. Niewiele było jednak wiadomo na temat związku luźno upakowanej sieci fibrynowej z grubymi włóknami (fenotyp “prokrwotoczny”) z krwawieniami, czy pooperacyjną utratą krwi. W badaniu, oprócz parametrów opisujących skrzep fibrynowy, uwzględniono również ocenę poziomu inhibitorów fibrylizacji, generacji trombiny, vWF i aktywności płytek krwi oraz stężenia czynnika tkankowego. Podatność na fibrylizację, indukowaną rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (rtPA), oceniana była z użyciem czasu lizy skrzepu (*Clot lysis time, CLT*). Zakładając wyjściowy poziom fibrynogenu w granicach wartości referencyjnych, krótszy CLT oznacza większą podatność skrzepu fibrynowego na fibrylizację *ex vivo*. Wszyscy badani pacjenci przeszli operację wymiany zastawki aortalnej i zebrano dla nich dane dotyczące przetoczeń preparatów krwiopochodnych oraz objętości drenażu po 6, 12 i 24 godzinach od zakończenia operacji. Pooperacyjna utrata krwi nie była związana ze stosowaniem aspiryny, liczbą płytek, APTT, INR, vWF czy czasem trwania krążenia pozaustrojowego. Nie wykazano też związku z typem dostępu chirurgicznego. Troje pacjentów wymagało retorakotomii z powodu podwyższonego drenażu. Wykazano istotny związek właściwości skrzepu fibrynowego z pooperacyjną utratą krwi. Badanie to wykazało po raz pierwszy, iż nawet w przypadku gdy poziom fibrynogenu mieści się w granicach normy, podatność skrzepu osoczowego na fibrylizację badaną *ex vivo* jest czynnikiem prognostycznym

pooperacyjnej utraty krwi po operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozы. Potencjalnie CLT może stać się narzędziem do identyfikowania pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych, u których rutynowe badania nie wykazują odchyień od normy.

W drugiej pracy „**Von Willebrand factor in aortic or mitral valve stenosis and bleeding after heart valve surgery**” wykonano analizę porównawczą vWF i ADAMTS13 u pacjentów z izolowaną degeneracyjną stenozą aortalną lub izolowaną degeneracyjną stenozą mitralną w kontekście okołoperacyjnych powikłań krwotocznych. Tradycyjnie opisywana tendencja do krwawień w wadach stenotycznych łączona jest z dysregulacją układu vWF związanego z utratą wielkocząsteczkowych multimerów na skutek działania sił ścinających. *In vivo* wielkość multimerów vWF jest regulowana przez metalloproteinazę ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*). Zwiększona aktywność ADAMTS13 prowadzi do nasilonej proteolizy vWF i wynikającej z niej utraty wielkocząsteczkowych multimerów. W warunkach ekspozycji krwi krążącej na działanie sił ścinających, jak ma to miejsce w przypadku stenotycznych wad zastawkowych, występuje nasilenie proteolizy vWF przez ADAMTS13. Do badania włączono 82 pacjentów, spośród których 62 przeszło wymianę zastawki aortalnej, a 20 wymianę zastawki mitralnej (wszyscy pacjenci zostali zoperowani z dostępu przez sternotomię pośrodkową). Wynik oceny ryzyka krwawienia okołoperacyjnego wg skali Papworth był niższy u pacjentów z wadą mitralną (ryzyko niskie) niż u pacjentów z wadą aortalną (ryzyko średnie). Charakterystyka operacyjna wykazała dłuższe czasy zakleszczenia aorty i krążenia pozaustrojowego w przypadku operacji zastawki aortalnej. Ponadto w przypadku wady aortalnej częściej wybierano biologiczną protezę zastawkową. W badaniu tym wykazano, iż poziom i aktywność vWF korelują z ciężkością stenozы aortalnej, odzwierciedlaną przez mierzony echokardiograficznie gradient przez zastawkowy. Poziom i aktywność vWF są niższe u pacjentów ze stenozą aortalną niż stenozą mitralną. Objętość utraconej krwi korelowała z BMI, liczbą płytek krwi, poziomem fibrynogenu oraz poziomem inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1:Ag). Nie wykazano jednak związku poziomu vWF i ADAMTS13 z pooperacyjną utratą krwi po analizowanych operacjach zastawkowych.

W trzeciej pracy „**Left internal mammary artery skeletonization reduces bleeding - a randomized controlled trial**” autorzy do oceny wielkości krwawienia pooperacyjnego oprócz biologicznych parametrów oceniających aktywność układu krzepnięcia dołączyli aspekt chirurgiczny – technikę zabiegu i staranność chirurgiczną. W celu ujednoczenia badania wybrano dwie techniki pomostowania naczyń wieńcowych i ograniczono liczbę chirurgów do 6. Do badania włączono 62 pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową poddawanych pierwszorazowemu, elektywnemu CABG, a mediana wieku wynosiła 69 lat. Spośród zrekrutowanych pacjentów, 31 osób zostało losowo przydzielonych do grupy szkieletowania pozaopłucnowego LIMA, a 31 do grupy pobrania techniką

szypuły. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej, gdzie modelowaną zmienną było znalezienie się w najwyższym kwartylu drenażu po 12 godz. ( $\geq 550$  ml) istotnymi czynnikami prognostycznymi okazały się szkieletowanie LIMA (OR [95% CI], 0,04 [0,003-0,44],  $p=0,009$ ) oraz BMI (OR [95% CI], 0,63 [(0,45-0,89)]. Żaden z analizowanych biologicznych modulatorów pooperacyjnej utraty krwi (włączając poziomy fibrynogenu i właściwości skrzepu fibrynowego) nie okazał się wystarczająco silnym czynnikiem prognostycznym, by uzyskać istotność w analizach wieloczynnikowych, w zestawieniu z techniką chirurgiczną pobrania LIMA u pacjentów poddawanych CABG. Pomimo bardzo szeroko zakrojonej analizy układu krzepnięcia, nie zidentyfikowaliśmy parametru, który byłby równie istotny, jak technika pobrania LIMA. Badana technika chirurgiczna pozaopłucnowego szkieletowania LIMA w trakcie CABG ogranicza pooperacyjną utratę krwi w porównaniu do techniki pobrania w szypule.

Przedstawione na podstawie tych prac obserwacje mogą przyczynić się do opracowania algorytmów pozwalających przedoperacyjnie zidentyfikować pacjentów narażonych na wyższe ryzyko powikłań krwotocznych po operacji kardiochirurgicznej. Powyższe prace podkreślają też rolę układu fibrynolitycznego w okresie okołoperacyjnym u chorych kardiochirurgicznych oraz wskazują, że zastosowana technika chirurgiczna ma decydujące znaczenie na krwawienie pooperacyjne.

### **Inne kierunki działalności naukowej**

Doktor Piotr Mazur po ukończeniu studiów odbył staże na zagranicznych uczelniach:

1. 11.2014: Kardiochirurgia, **University of Rochester School of Medicine and Dentistry**, Rochester, NY, USA – staż naukowy i obserwacja kliniczna, 1 miesiąc. Wyjazd w ramach stypendium naukowego uzyskanego konkursie KNOW.
2. 02-03.2016: Kardiochirurgia, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart and Vascular Institute, **Cleveland Clinic**, Cleveland, OH, USA – staż naukowy i obserwacja kliniczna, 2 miesiące. Wyjazd w ramach stypendium naukowego uzyskanego konkursie KNOW.
3. 08.2020-08.2022: Kardiochirurgia, Department of Cardiovascular Surgery, **Mayo Clinic**, Rochester, MN, USA – Advanced Cardiovascular Surgery Fellowship; staż kliniczny w zakresie zaawansowanych technik w kardiochirurgii połączony z trzema projektami naukowymi – wymagający pełnego prawa wykonywania zawodu w USA, 2 lata. Zatrudnienie przez Mayo Clinic.

Obecnie utrzymuje on kontakty naukowe z ośrodkami w kraju i zagranicą: Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA (Dr Jose L. Navia), Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA (Dr Vakhtang Tchantchaleischvili), Mayo Clinic, Rochester, MN, USA (Dr Juan A. Crestanello), Śląski

Uniwersytet Medyczny w Katowicach (prof. dr hab. med. Łukasz Krzych), których efektem są liczne prace naukowe publikowane w renomowanych czasopismach naukowych.

W latach 2013-2020 był zaangażowany w prowadzenie zajęć z kardiologii ze studentami Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w ramach pensum oraz był ich opiekunem w trakcie dyżurów. Był opiekunem pracy prezentowanej przez studentki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na Konferencji Studenckiej w Krakowie w 2019 roku (Baravik V. i wsp., „*Predictors of one-year mortality after on-pump coronary artery by-pass grafting*”). W trakcie pobytu w Mayo Clinic był opiekunem pracy naukowej przygotowywanej przez studenta medycyny (Clark Zheng), co zaowocowało publikacją w czasopiśmie z listy JCR: Zheng CR, Mazur P, Arghami A, Jahanian S, Viehman JK, King KS, Dearani JA, Daly RC, Rowse PG, Bagameri G, Crestanello JA. *Robotic vs. minimally invasive mitral valve repair: A 5-year comparison of surgical outcomes*. J Card Surg. 2022;37:3267-3275.

Doktor Piotr Mazur był także opiekunem chirurgicznym stażystów w Mayo Clinic (*Surgical interns*) oraz instruktorem podstawowych technik chirurgicznych (w tym pobrania tętnicy piersiowej wewnętrznej) dla amerykańskich rezydentów rozpoczynających szkolenie specjalizacyjne z kardiologii.

Jest również promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim lek. Agnieszki Wiórek (Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, promotor: prof. dr hab. med. Łukasz Krzych, tytuł rozprawy: „*Wpływ infuzji zbilansowanych roztworów krystaloidu i koloidu na krzepnięcie krwi i fibrynolizę u zdrowych ochotników płci męskiej*”).

Doktor Piotr Mazur jest członkiem następujących organizacji zawodowych:

- Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)
- European Society of Cardiology (ESC)
- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
- European Board of Cardio-Thoracic Surgery (EBCTS)

Jest recenzentem (recenzował 50 artykułów naukowych) w pismach z listy JCR:

- The British Medical Journal
- European Journal of Cardiothoracic Surgery
- Journal of Cardiac Surgery
- ASAIO
- Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology
- Cardiology Journal
- Journal of Thrombosis and Thrombolysis

- Journal of Thoracic Disease
- Kardiologia Polska
- International Journal of Emergency Medicine
- Therapeutic Advances in Chronic Disease
- Expert Opinion On Therapeutic Targets
- Clinical Interventions in Ageing

Uczestniczył jako kierownik lub wykonawca w 6 projektach badawczych.

W celu odbycia stażu w USA zdał komplet egzaminów *United States Medical License Examinations* (USMLE), uzyskując certyfikat *Educational Commission for Foreign Medical Graduates* (ECFMG) i prawo wykonywania zawodu w USA. Egzaminy zdawał w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z kardiologii, łącząc naukę z pracą kliniczną i naukową. W trakcie pobytu w Mayo Clinic uczestniczył w ponad 50 robotycznych operacjach wad zastawkowych serca (głównie degeneracyjna niedomykalność mitralna), wykonując zarówno czynności przy stole operacyjnym (*Beside surgeon*), jak i przy konsoli (*Console surgeon*). Przeszedł kompleksowe szkolenie z obsługi robota DaVinci Xi i uzyskał certyfikat z obsługi systemu Xi („*Certificate of Training Equivalency*”) wystawiony przez firmę Intuitive po szkoleniu, poświadczeniu zabiegów przez kierownika programu i kolokwium. Certyfikat uprawnia do operowania robotem DaVinci Xi. Z początkiem listopada 2022 rozpoczął oficjalną współpracę naukową z Mayo Clinic jako „*research collaborator*”, co umożliwia mu korzystanie z zasobów Mayo Clinic w pracy naukowej i posługiwanie się afiliacją. Pozostaje on naukowo częścią instytucji i aktywnie uczestniczy w przygotowaniu kolejnych publikacji z zespołem zajmującym się nowotworami serca (z ramienia kardiologii: dr Juan A. Crestanello, z ramienia kardiologii: dr Kyle Klarich). Również w listopadzie 2022 roku rozpoczął szkolenie kliniczne w zakresie małoinwazyjnej chirurgii wad zastawkowych serca w Herzzentrum Leipzig, pod kierunkiem prof. Michaela Borgera. Szkolenie będzie trwało dwa lata i obejmie (oprócz wykonywania rutynowych operacji serca jako pierwszy operator) szczegółowe przygotowanie do wykonywania plastyk zastawki mitralnej wideotorakoskopowo z dostępu przez mini-torakotomię prawostronną.

Suma punktów Impact Factor za wszystkie publikacje wynosi **161,134**. Po wyłączeniu prac ujętych w cyklu: **152,139**. Prace z cyklu publikacji **18,995 pkt**.

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection - **313**, bez autocytowań **285**

Indeks Hirscha wg Web of Science Core Collection oraz Scopus wynosi – 12.

Liczba publikacji w czasopiśmie należących do Q1 (wg JCR) - 12.

Szczegółowy wykaz wszystkich publikacji i innej działalności naukowej są dokładnie wyliczone w dorobku habilitanta.

## **Podsumowanie i ocena końcowa**

Dr n.med. Piotr Mazur jest cenionym i uznanym badaczem układu krzepnięcia w szczególności układu fibrolitycznego. Jego prace mogą się przyczynić do identyfikacji pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych po operacjach kardiochirurgicznych. Przedstawione do oceny publikacje są oryginalne, mają charakter innowacyjny i stanowią ważny wkład do międzynarodowej literatury naukowej w zakresie oceny zaburzeń krzepnięcia i krwawienia po operacjach kardiochirurgicznych.

W oparciu o przeprowadzoną analizę i ocenę dorobku naukowego Kandydata, ocenę Jego dorobku organizacyjnego, dydaktycznego, oraz aktywności na arenie międzynarodowej stwierdzam że dr n. med. Piotr Mazur spełnia warunki konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego ujęte w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Wniosuję o dopuszczenie dr n. med. Piotra Mazura do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

