

Kraków 28 sierpień 2019 r.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Anety Stachurskiej
„Zdolność wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną pacjentów
z ostrymi zespołami wieńcowymi”**

Choroba niedokrwienność serca objawiająca się występowaniem ostrych zespołów wieńcowych jest jednym z głównych problemów w systemach ochrony zdrowia w krajach rozwiniętych. Możliwie szybkie i dokładne rozpoznanie choroby oraz odpowiednia interwencja kardiologiczna i monitorowanie jej odległego efektu jest kluczem do efektywnego leczenia, minimalizacji powikłań oraz obniżenia śmiertelności pacjentów z chorobą wieńcową.

W tym kontekście praca doktorska lek. Anety Stachurskiej wpisuje się w obszar aktualnie ważnych, a także przyszłościowo istotnych problemów medycznych w dziedzinie kardiologii.

Recenzowany egzemplarz pracy jest starannie oraz prawidłowo oprawiony i skonstruowany, zawiera 163 strony tekstu, w tym 35 tabel, 25 rycin, wykaz stosowanych w pracy skrótów i akronimów, aneksu, jak również streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i wykresów. Praca rozpoczyna się wykazem stosowanych skrótów po którym następuje spis treści, a kończy się aneksem z wybranymi tabelami i rycinami. Praca cytuje 179 pozycji piśmiennictwa.

W niezwykle rozbudowanym, jak na rozprawę doktorską, Wstępie (54 strony) Autorka przedstawiła niemal w podręcznikowej wersji definicje oraz postaci choroby wieńcowej, epidemiologię i patogenezę ostrych zespołów wieńcowych, zmiany biochemiczne występujące w mięśniu sercowym pod wpływem niedokrwienia i reperfuzji, a także omawia wyczerpująco i zarazem ciekawie temat diagnostyki biochemicznej w ostrych zespołach wieńcowych w oparciu o stosowane współcześnie markery biochemiczne uszkodzenia mięśnia sercowego w ostrych zespołach wieńcowych z uwzględnieniem ludzkiej albuminy modyfikowanej niedokrwieniem, która to stanowi główny obiekt badawczy recenzowanej pracy. Części wstępu dotyczące albuminy modyfikowanej niedokrwieniem zawierają opis syntezy, struktury i modyfikacji ludzkiej albuminy osoczowej, wiązanie kobaltu z albuminą, mechanizm powstawania albuminy modyfikowanej niedokrwieniem, a także zasady oznaczania stężenia albuminy

Wydział Lekarski

Katedra Anestezjologii

i Intensywnej Terapii

ul. Kopernika 17

PL 31-501 Kraków

tel. +48(12) 424 77 98

fax +48(12) 424 77 97

www.katedraanest.cm-uj.krakow.pl

modyfikowanej niedokrwieniem i jej kinetykę, standaryzację pomiaru, a także wykorzystanie w diagnostyce stabilnej choroby wieńcowej, ostrych zespołów wieńcowych oraz innych stanach chorobowych. Wstęp zawiera ryciny oraz odnośniki do piśmiennictwa, które pozwalają czytelnikowi zapoznać się ze szczegółami tego stosunkowo nowego problemu oznaczania albuminy ludzkiej modyfikowanej niedokrwieniem w chorobie niedokrwiennej serca.

Celem pracy była ocena zdolności wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną, podlegającą zmianom konformacyjnym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Rozdział Materiał i Metody zawiera opis zasad przeprowadzonych badań, na które została wydana zgoda znak KB = 47/2009 Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Kwalifikacja pacjentów do badań i podział na grupy zostały przeprowadzone prawidłowo. Ostatecznie do badań zakwalifikowano 76 pacjentów z rozpoznaniem zawału z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST oraz z dławicą piersiową niestabilną. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób ze stabilną postacią choroby wieńcowej oraz 19 osób bez zidentyfikowanych czynników ryzyka choroby wieńcowej w momencie badania. Stosunkowo mała liczebność grupy badanych, a szczególnie grup kontrolnych nieco skomplikowało analizę statystyczną badań. Protokół badań obejmował rutynową diagnostykę ostrych zespołów wieńcowych oraz trzykrotne pobranie krwi: bezpośrednio po przyjęciu do szpitala (Punkt A), 2-4 godziny po wykonaniu przezskórnej interwencji wieńcowej (Punkt B) oraz 12 tygodni (Punkt C) po wystąpieniu incydentu niedokrwienia mięśnia sercowego w okresie bez manifestacji dławicowych celem oznaczenia biomarkerów w tym albuminy modyfikowanej niedokrwieniem. Ponadto wykonano u wszystkich badanych pacjentów zestaw badań podmiotowych, przedmiotowych oraz badań laboratoryjnych.

Podstawowa analiza dotyczyła parametrów określających zdolność wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Za parametry wyjściowe przyjęto stężenie albuminy całkowitej oraz wartości jej frakcji modyfikowanej niedokrwieniem. W analizie użyto dostosowanego do projektu współczynnika, który wyrażał stopień wiązania egzogenego kobaltu, a pośrednio ilość albuminy zmodyfikowanej niedokrwieniem mięśnia sercowego. Opis analiz statystycznych i użytych testów jest skomplikowany lecz jasny i nie budzi zastrzeżeń. W pracy analizowano zmienne ilościowe ciągłe i dyskretne oraz jakościowe nieparametryczne.

Wyniki przedstawione są szczegółowo i czytelnie przy pomocy opisów, tabel i rycin w obszernym rozdziale zawierającym charakterystykę demograficzną badanej grupy, somatyczne czynniki ryzyka badanych pacjentów, a przede wszystkim wyniki oceny wartości i zróżnicowania głównego badanego w pracy parametru – albuminy modyfikowanej niedokrwieniem w objętych badaniami punktach czasowych. Zaobserwowano istotnie podwyższoną wartość albuminy modyfikowanej niedokrwieniem mierzoną jednostkami absorbancji w punkcie A w grupach

chorych bez uniesienia odcinka ST, z dławicą piersiową stabilną. W punkcie pomiarowym B również zaobserwowano istotnie podwyższoną wartość albuminy modyfikowanej niedokrwieniem mierzoną jednostkami absorbancji grupie chorych bez uniesienia odcinka ST. Nie zaobserwowano różnic w opisywanym parametrze w punkcie czasowym C (12 tygodni po interwencji). Analiza porównawcza wartości albuminy modyfikowanej niedokrwieniem mierzoną jednostkami absorbancji we wszystkich punktach czasowych pozwoliła na opisanie sekwencji zdarzeń: istotny wzrost wartości albuminy modyfikowanej niedokrwieniem w punkcie B (najbardziej u chorych z NSTEMI) z porównaniu z punktem A i następnie zmniejszenie wartości w punkcie C. Ważną obserwacją było wykazanie nieistotnych różnic w poziomie stężenia albuminy całkowitej w badanych grupach, co uwiarygodniło uzyskane w pracy wartości parametrów albuminy modyfikowanej niedokrwieniem. Z kolei wprowadzenie autorskiego współczynnika określającego relację pomiędzy wartością albuminy modyfikowanej niedokrwieniem mierzoną jednostkami absorbancji a stężeniem albuminy w surowicy pozwoliło na uniezależnienie oceny zmiany wychwytu egzogennych jonów kobaltu od samego stężenia albuminy całkowitej. Przeprowadzona analiza krzywych ROC umożliwiła wykazanie wartości predykcyjnej rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego dla IMA (ABSU)/ALB w punkcie A dla wartości wskaźnika powyżej 0,541 z 80% prawdopodobieństwem, a dla wartości 0,541 z 66% prawdopodobieństwem rozpoznanie to mogło być wykluczone, co jest ważnym wynikiem przedstawionej pracy. Nie było zaskoczeniem, że badanie nie wykazało diagnostycznej i prognostycznej wartości albuminy modyfikowanej niedokrwieniem w relacji z liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych, a także frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

W omówieniu wyników Autorka obszernie i kompetentnie przedstawiła uzyskane wyniki w kontekście dostępnego piśmiennictwa. Krytycznie oceniła wartość albuminy modyfikowanej niedokrwieniem pod względem specyfiki i zmienności tego parametru szczególnie w kontekście diagnostyczno-prognostycznym, z uwzględnieniem albuminy całkowitej oraz innych biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego.

Po przekonywującym i jasnym przedstawieniu ograniczeń pracy, Doktorantka sformułowała wnioski w liczbie czterech, z których każdy jest uzasadniony i odzwierciedla uzyskane wyniki. Do najważniejszych z nich zaliczam wykazanie, że zdolność wiązania egzogennej kobaltu przez albuminę osoczną u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi zmniejsza się po angioplastyce wieńcowej, co może sugerować występowanie zmian konformacyjnych i może mieć (bliżej nieokreślony) związek z niedokrwieniem i reperfuzją mięśnia sercowego, a podwyższona wartość albuminy modyfikowanej niedokrwieniem u chorych prezentujących klasyczne czynniki ryzyka może mieć znaczenie dla jego stratyfikacji oraz dalsze postępowanie z chorym. Prawdopodobnie badania na znacznie większej populacji pacjentów zweryfikują wartość diagnostyczno-

prognostyczną albuminy modyfikowanej niedokrwieniem mierzoną jednostkami absorbancji w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Pytanie na które nie znalazłem odpowiedzi w tekście rozprawy brzmi: czy i w jakich sytuacjach istnieją aktualnie wskazania do oznaczania wartości albuminy modyfikowanej niedokrwieniem w klinice u pacjentów z chorobą wieńcową?

Uważam, że lek. Aneta Stachurska właściwie zaplanowała i wykonała badania. Przedstawiona do recenzji praca stanowi istotne uzupełnienie naszej wiedzy w zakresie badań klinicznych nad niedokrwieniem i reperfuzją mięśnia sercowego. Opracowanie spełnia ustawowe wymogi dla prac doktorskich i dlatego stawiam wniosek o nadanie toku dalszym etapom przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Janusz Andres

