


Klinika Neurologii w Sandomierzu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

Sandomierz 20.08.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny Mariusza Domagalskiego
z tytułem „Analiza układu białka Z na tle wybranych parametrów
krzepnięcia krwi u chorych z dokonanym udarem niedokrwiennym
mózgu leczonych rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu”.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lekarza medycyny
Mariusza Domagalskiego pt. „Analiza układu białka Z na tle wybranych
parametrów krzepnięcia krwi u chorych z dokonanym udarem niedokrwiennym
mózgu leczonych rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu”
Autor postawił przeprowadzić analizę układu białka Z na tle wybranych
parametrów krzepnięcia krwi u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu
poddanych dożylnemu leczeniu trombolitycznemu z użyciem rekombinowanego
tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *recombinant tissue plasminogen
activator; rt-PA*) oraz grupy kontrolnej leczonych zachowawczo według
wytycznych Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa
Neurologicznego.

Udar mózgu jest klasyfikowany na drugim miejscu jako przyczyna
zgonów na świecie i na pierwszym miejscu jako przyczyna trwałej
niepełności. W około 85% przypadków mamy do czynienia z udarem
niedokrwiennym mózgu (UNM), którego patofizjologia jest złożona, a na jego
zaawansowanie, skuteczność leczenia, a w konsekwencji rokowanie, wpływa
wiele czynników. Zaburzenia układu krzepnięcia krwi odgrywają kluczową rolę
w patofizjologii UNM. Rola poszczególnych czynników układu krzepnięcia
krwi, proces tworzenia fibryny, rola endogennych inhibitorów krzepnięcia krwi
oraz układu fibrynolizy w procesach hemostazy zostały dobrze poznane



i udokumentowane. Do dnia dzisiejszego, najgorzej poznanym elementem procesu hemostazy jest układ białka Z, którego rola polega na degeneracji czynnika Xa. Znaczenie zaburzenia układu białka Z w chorobach układu sercowo-naczyniowego, w tym w ostrym UNM nie została dostatecznie wyjaśniona. Doktorant postanowił wypełnić tę lukę przeprowadzając interesujące i szczegółowe analizy u pacjentów z udarem mózgu. Wybór tematu pracy przez Doktoranta uważam za trafny. Postawione cele badania oraz przyjęte metody badawcze świadczą o umiejętności planowania przez Doktoranta badań naukowych.

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały: wstęp, cele pracy, materiał i metody badań z metodami analiz statystycznych, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz literatura. Na początku rozprawy Autor zamieścił wykaz skrótów.

Rozprawa liczy 118 stron, zawiera 26 rycin oraz 86 tabel. W pracy znajdują się odniesienia do 47 pozycji piśmiennictwa. Literatura wydaje się być uboga, jednak po przejrzaniu bazy *pubmed* należy stwierdzić, że literatura, obejmująca ostatnie kilka lat, omawiająca rolę układu białka Z jest rzeczywiście uboga, w szczególności w odniesieniu do chorób naczyniowych układu nerwowego, dlatego też dobór piśmiennictwa uważam za prawidłowy i niebudzący zastrzeżeń.

We wstępie Doktorant bardzo dokładnie omówił rolę poszczególnych elementów procesu fizjologicznej hemostazy, w tym rolę ściany naczyń krwionośnych, płytki krwi, układu krzepnięcia krwi oraz układu białka Z. Autor przedstawił budowę i strukturę białka Z, jego funkcję w układzie krzepnięcia oraz dotychczasową wiedzę na temat znaczenia układu białka Z w UNM. Doktorant omówił również rolę proteazy zależnej od białka Z oraz czynników X i Xa. Następnie Doktorant przedstawił podstawowe aktualne informacje na temat definicji, epidemiologii, etiologii, patofizjologii, czynników ryzyka, klasyfikacji klinicznych i patofizjologicznych oraz leczenia UNM, w którym to

podrozdziale szczegółowo omówił postępowanie z pacjentem poddanym dożylniej trombolizie z zastosowania rt-PA.

Rozdział drugi zawiera jasno sformułowane cele pracy:

- 1) analiza poziomów oraz dynamika zmian stężeń białka Z w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu w chwili przyjęcia do oddziału i w 7 dobie hospitalizacji u pacjentów leczonych trombolitycznie oraz zachowawczo;
- 2) ustalenie korelacji między stężeniem białka Z a rokowaniem ocenianym w skali mRS i NIHSS u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu;
- 3) ocena korelacji między stężeniami białka Z a wartościami wybranych czynników układu krzepnięcia w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu;
- 4) ustalenie przydatności oznaczeń stężeń białka Z u pacjentów leczonych trombolitycznie i zachowawczo.

W rozdziale trzecim omówiono materiał i metody badań. Badanie przeprowadzono w latach 2016-2019 w Oddziale Neurologicznym z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile. Badaniem objęto 84 chorych z ostrym UNM, w tym 52 pacjentów stanowiło grupę pacjentów leczonych trombolitycznie, a 32 pacjentów było leczonych zachowawczo.

Na początku rozdziału Autor przedstawił charakterystykę badanych grup pacjentów. Analiza jest szczegółowa i dobrze przeprowadzona. Mam jednak dwie uwagi. Na stronie 43 Doktorant podał pomyłkowo wartość mediany dla ciśnienia rozkurczowego krwi, natomiast na stronie 52 przedstawił tabelę wartości laboratoryjnych bez wyjaśnienia skrótów pod tabelą, a wyjaśnienia poszczególnych skrótów znajdują się dopiero w kolejnym podrozdziale. Niektóre skróty np. DD nie znajdują wyjaśnienia w rozprawie.

W kolejnych podrozdziałach Autor przedstawił analizę kliniczną, badania, w tym podstawowe badania laboratoryjne i dodatkowe badania laboratoryjne, ze szczególnym uwzględnieniem metod oznaczenia białka Z (ZP), inhibitora proteazy zależnej od białka Z (ZPI) oraz czynnika X (FX). Na końcu rozdziału

znajduje się informacja o zgodzie komisji bioetycznej na przeprowadzenia badań.

Rozdział czwarty zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań i został podzielony na podrozdziały:

1. Analiza wartości zmiennej PZ, ZPI oraz FX w pierwszej i siódmej dobie w grupie badanej 1 i kontrolnej 2.
2. Korelacje między PZ, ZPI oraz FX przy przyjęciu oraz w siódmej dobie hospitalizacji.
3. Zależność między etiologią udaru definiowaną wg skali TOAST oraz stężeniem PZ, ZPI i FX w grupie badanej 1. i 2.
4. Wyniki PZ, ZPI oraz FX a wiek i płeć pacjentów w grupie badanej 1 i 2.
5. Wyniki PZ, ZPI oraz FX względem wybranych czynników ryzyka udaru mózgu
6. Wyniki PZ, ZPI i FX u pacjentów z jednym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego oraz z wieloma czynnikami ryzyka.
7. Wyniki PZ, ZPI oraz FX względem stanu neurologicznego pacjentów określonego według skali NIHSS.
8. Wyniki PZ, ZPI oraz FX a stan pacjenta oceniany wg skali ASTRAL.
9. Wyniki PZ, ZPI oraz FX a stan kliniczny pacjenta oceniony wg skali mRS.

Wyniki zostały przedstawione w formie rycin, tabel oraz ich krótkich opisów. Wyniki doktorant przedstawił z dużą starannością i dokładnością.

W rozdziale piątym Doktorant omówił uzyskane wyniki oraz porównała je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Doktorant wykazał, że u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie stężenie białka Z (ZP) było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy pacjentów leczonych zachowawczo. Doktorant wnioskuje, że zależność tę, po standaryzacji poziomów stężeń białka Z, można by wykorzystać do oceny pacjentów z objawami udaru mózgu o nieznanym czasie zachorowania np. po śnie

nocnym. Doktorant wykazał również u pacjentów leczonych trombolitycznie wyższe wartości białka Z w dobie siódmej udaru w stosunku do doby pierwszej u pacjentów z dyslipidemią, zaś u pacjentów bez dyslipidemi stężenie białka Z w dobie siódmej niższe niż w dobie pierwszej. Doktorant stwierdził także ujemną zależność między stężeniem białka Z a oceną w skali mRS w dobie siódmej u pacjentów leczonych zachowawczo. Przy pisaniu dyskusji Doktorant miał utrudnione zadanie, wynikające z niewielkiej liczby piśmiennictwa omawiającego zagadnienie, z którym to wynikami badań mógł porównać wyniki badań własnych.

Rozdział szósty zawiera wnioski, które w pełni odpowiadają celom pracy.

Autor podszedł krytycznie do uzyskanych wyników, zwłaszcza formułując ostatni wniosek, w którym stwierdził, że przy braku jednoznacznych korelacji pomiędzy stężeniem białka Z a rokowaniem u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu ocenianym w skalach NIHSS, mRS i ASTRAL, przy czasochłonnej procedurze i braku standaryzacji oznaczeń stężeń, ograniczonej dostępności badania i znaczącego ich kosztu, obecnie badanie białka Z nie ma raczej znaczenia w praktyce klinicznej i konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych.

Oceniając przedstawioną mi pracę doktorską mam jeszcze dwie drobne uwagi. W dyskusji Autor niepotrzebnie powtórzył informacje o rodzaju i liczebności badanych grup, które były przedstawione w dziele „Materiał i metody”. W spisie literatury pozycja 2 i 25 są takie same. Uwagi te nie mogą jednak wpłynąć na całościową oceną pracy, którą oceniam pozytywnie. Wnioski sformułowane przez Doktoranta mają istotną wartość naukową i stanowią cenny wkład w wiedzę na temat roli układu białka Z w procesie krzepnięcia krwi oraz w prognozowaniu wyników leczenia swoistego za pomocą dożylną trombolizy. Doktorant zaprezentował ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie tematyki poruszanej w rozprawie doktorskiej, wykazał umiejętność samodzielnego

prowadzenia pracy naukowej a rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Badania będące podstawą napisania rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Mariusza Domagalskiego były dobrze zaplanowane, a analizy statystyczne odpowiednio dobrane i wykonane. Autor krytycznie omówił wyniki oraz sformułował wnioski o ważnych implikacjach praktycznych. Rozprawa spełnia warunki określone w artykuale 187 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Mariusza Domagalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



10
11