WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Recenzja pracy doktorskiej pt.:

„Endotoksemia u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu: związek z czynnikami ryzyka i rokowaniem"

Mgr Agnieszki Polczak

Wybór zagadnienia pracy doktorskiej uważam za trafny z uwagi na znaczenie kliniczne udaru mózgu – drugiej co do częstości przyczyny zgonów oraz najczęstszej przyczyny niesprawności chorych – oraz liczne badania kliniczne oceniające znaczenie wykładników procesu zapalnego dla ryzyka sercowo-naczyniowym, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Jest to zagadnienie z zakresu systemowej reakcji zapalnej w udarze mózgu, któremu wiele miejsca w swojej działalności naukowej poświęcił promotor prof. Tomasz Dziedzic i z tej przyczyny naturalnie wpisuje się w cały szereg opracowań, stanowiąc jego ważną część.

Praca skupia się na określeniu znaczenia endotoksyny (lipopolisacharydu LPS charakterystycznego dla bakterii Gram-ujemnych) oraz wiążących ją białek LBP i sCD14 w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. We wstępie doktorantka zwięźle, ale treściwie prezentuje znaczenie tych związków dla patofizjologii i oceny rokowania w udarze mózgu w kontekście wielu markerów reakcji ostrej fazy (tabela 1), w tym IL-6 i CRP (tabela 2). Szczególnie cenne jest przedstawienie nie do końca jasnego i jednokierunkowego znaczenia LPS. W większości badań obserwowano, iż endotoksemia była związana nie tylko z nasileniem rozwoju miażdżycy, ale także zaburzeniami metabolicznymi. W przypadku samego udaru mózgu jednorazowe

ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa
sekretariat tel. (+48) 022 116 6160, faks: (+48) 022 116 6202
e-mail:farmakologia@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

podanie LPS (mogące odpowiadać poprzedzającej infekcji) zwiększało obszar niedokrwienia w modelach zwierzęcych przypuszczalnie na skutek uszkodzenia integralności bariery krew-mózg, mobilizacji neutrofilii i ekspresji chemokin. Z drugiej strony w przypadku hartowania (ang. preconditioning) poprzez krótkie i powtarzające się okresy ekspozycji na małe dawki LPS odnotowano działanie neuroprotekcyjne zależne od TLR4, który będąc głównym receptorem rozpoznającym lipopolisacharyd powoduje zmniejszenie aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-κB), aktywację czynników IRF (głównie IRF-3 i IRF-7), co następnie prowadzi do ekspresji licznych genów włączonych w odpowiedź immunologiczną (na marginesie oprócz cytowanych przez doktorantkę prac zwracam uwagę na jedną, której nie znalazłem w piśmiennictwie obok cytowanych prac tej samej grupy badawczej, to jest J Neuroinflammation 2011 Oct 14;8:140. doi: 10.1186/1742-2094-8-140). Badanie znaczenia LPS i tym samym także infekcji bakteryjnych, zarówno ostrych, jak i przewlekłych, dla ryzyka i rokowania w udarze ma więc istotne kliniczne implikacje.

Cele są jasno sformułowane i co ważne, znajdują wyczerpujące odbicie we wnioskach, w których zawarto szczegółowe informacje o zmianach stężenia tych związków w ostrym udarze mózgu, to jest pierwszych 2 tygodniach od zachorowania. Zastosowano prawidłowe metody, w tym kryteria włączenia i wyłączenia zapewniające homogenność badanej grupy, skale oceny deficytu neurologicznego, jak i metody analityczne i statystyczne.

Aktywność LPS, LBP i sCD14 wzrastała w kolejnych dniach od wystąpienia udaru niedokrwiennego. Wyjściowo, to jest w pierwszej dobie stężenia tych związków były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Zaskakuje brak większej aktywności LPS w przypadku porównania osób z i bez infekcji, podobnie jak brak znaczenia prognostycznego tego parametru oznaczonego w pierwszej dobie. Nie udało mi się w dyskusji znaleźć wyczerpującego wytłumaczenia tego faktu. Czy to z uwagi na możliwy charakter patogennej mikroflory bakteryjnej, czy też dość krótki, bo jedynie 2 tygodniowy, a nie 90 dniowy, horyzont oceny rokowania?

Oczywiście interpretacja kliniczna wyników jest wyzwaniem z uwagi na różny, to jest ostry lub przewlekły charakter infekcji, charakter patologicznej flory bakteryjnej czy jej translokację. Należy jednak podkreślić, że obecnie antybiotyki nie są zalecane

profilaktycznie w udarze mózgu. Z drugiej strony przegląd Cochrane Collaboration zwraca uwagę, że mimo braku wpływu na śmiertelność lub niesprawność chorych, zmniejsza się ryzyko zakażeń, szczególnie dróg moczowych (Vermeij J, Westendorp WF, Dippel DWJ, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD008530. DOI: 10.1002/14651858.CD008530.pub3)

Ograniczeniem badań kliniczno-kontrolnych jest zawsze dobór grupy kontrolnej i ten fakt proponowałbym podkreślić w odpowiedniej części dyskusji. Zmiany badanych parametrów w kolejnych dobach prowadzono u 86 chorych, a więc dla 2 nie było takiej możliwości i nie znajduję omówienia tego faktu w pracy. Poza tym zwracam uwagę, że wiek grupy badanej z udarem mózgu, to jest 71 lat dość dobrze odzwierciedla średni wiek zachorowania na udar mózgu (patrz Mapy Potrzeb Zdrowotnych). Nie jest też jasne, co doktorantka rozumie przez wpływ inwazyjności procedur na wartości mierzonych parametrów i jaka w tym zakresie interakcja ogranicza wnioskowanie.

Reasumując, oceniam pracę w zakresie wykorzystanych metod, zgromadzonego materiału i analizy danych, wysoko. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, iż poza uwagami wymienionymi powyżej, nie znajduję istotnych zastrzeżeń do pracy, a te wymienione nie umniejszają wartości dysertacji.

Z przekonaniem, iż praca doktorska pt. „Endotoksemia u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu: związek z czynnikami ryzyka i rokowaniem" jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktorantki i spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, zwracam się do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr Agnieszki Polczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. med. Maciej Niewada

Warszawa, 2019-08-15