

SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA
Fakulta zdravotníckych špecializačných štúdií

KATEDRA HEMATOLOGIE A TRANSFÚZIOLÓGIE
83303 Bratislava, Limbova 12

Oponentský posudok na dizertačnú prácu MUDr. Vladimíra Mašina:

PROBLEMATIKA EXPERTNÉHO SYSTÉMU PRE OPTIMALIZÁCIU
LDL- AFERÉZ

Predložená dizertačná práca rieši mimoriadne významnú problematiku využitia výpočtovej techniky pre optimalizáciu aferetických metód v klinickej medicíne.

Základná charakteristika práce: Dizertačná práca bola vypracovaná v rámci študijného programu Lekárska biofyzika na Ústave Lekárskej biofyziky LF v Hradci Králove- v rámci kombinovaného študijného programu Karlovej Univerzity, v úzkej spolupráci s Aferetickým centrom 2.internej kliniky – Oddelenie klinickej hematológie FN v Hradci Králove.

Z formálnej stránky práca pozostáva z 2 zväzkov: z časti teoretickej – 125 strán a z časti výpočtových výsledkov – 71 strán . Je doplnená 17 tabuľkami, 4 farebnými obrázkami, 9 rovnicami, 5 grafmi a 308 citáciami z prevážne zahraničnej literatúry. V citovanosti domácich autorov prevládajú publikácie autora a spolupracovníkov- 1 monografia, 7 pôvodných publikácií (5 v anglickom jazyku), 21 abstrakt špeciálne zameraných na problematiku aferéz.

Školitelia: Prof. MUDr. Pravoslav Stránsky, CSc. – Ústav lekárskej biofyziky LFHK je špičkovým odborníkom uznávaným aj v zahraničí. Jeho pracovisko počas niekoľkých rokov má úzku spoluprácu s Oddelením klinickej hematológie pri 2.internej klinike v oblasti vývoja a praktického použitia počítačových systémov a diagnostických algorýtmov.

Prof. MUDr. Milan Bláha, CSc – školiteľ z praxe - je zakladateľom a priekopníkom plazmaferetických metód, špičkovým odborníkom známym v domácich aj zahraničných pracoviskách. Je prednostom Aferetického centra OKH pri 2.internej klinike FNHK. Toto oddelenie má dlhodobú tradíciu nielen v oblasti dárcovských a terapeutických plazmaferéz z hematologických indikácií súvisiacich s ich prioritnými zásluhami v zavedení transplantácie kostnej drene a krvotvorných buniek v bývalom Československu ale aj v širokej oblasti extrakorporálnych terapeutických imunoabsorpčných metód.

Úvod: Predovšetkým konštatujem vysokú úroveň dizertačnej práce uchádzača, zodpovedajúcu vysokej úrovni školiacich pracovísk. Jeho práca sleduje súčasné dôležité trendy modernej medicíny – širokú medziodborovú spoluprácu v riešení niekoľkých problémov- zo strany pacienta individuálny racionálny terapeutický prístup, z odborného hľadiska štandardizácia , zprehľadnenie aferetických procesov nielen z biologického resp. biochemického hľadiska ale predovšetkým z možností precíznych matematických techník. MUDr.Vladimír Mašin vo svojej práci študoval kinetiku LDL-cholesterolu v priebehu imunoabsorpčných LDL-aferéz, vykonávaných v súbore 9 chorých s familiárnou hypercholesterolémiou. Aferézy sa vykonávali pomocou separátora Cobe Spectra(USA) a adsorpčne-desorpčného zariadenia ADA (Medicap, NSR) s adsorbérmí Lipopak (Pocard, Rusko; hladiny LDL-cholesterolu a ďalších lipidov sa stanovovali fotometricky pomocou setov a analyzátorov firmy Roche Diagnostics GmbH (NSR).

Autor dizertačnej práce podrobne preštudoval techniku LDL-aférezы zakladajúcej sa na špecifickej imunitnej reakcii medzi antigénom a protilátkou, pri ktorej sa viažu na nosiči imunoadsorpčnej kolony na povrchu sefarózového gélu ovčie protilátky proti apolipoproteínu B-100 (apoB-100), ktorý je hlavnou proteínovou zložkou LDL častíc. Pri prechode plazmy kolonou sú častice LDL vychytávané uvedenými protilátkami a tým dochádza ku exponenciálnemu poklesu ich plazmatických hodnôt.

Cieľ práce: Cieľom práce bolo preskúmanie a následná úprava prevzatej metodiky za účelom optimalizácie liečebného procesu LDL-aférezы u chorých s familiárnou hypercholesterolémiou a familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou.

Študovaná metodika sa zakladá na matematickom modelovaní profilu hladín LDL - cholesterolu v priebehu procedúry, pomocou ktorého sa určuje optimálne množstvo plazmy, ktorou by mali byť premývané jednotlivé kolony, aby bola ideálne využitá ich adsorpčná kapacita. Vzhľadom k tomu, že v Českej republike zomiera ročne viac ako 50 % ľudí na kardiovaskulárne ochorenia, je zavedenie účinných terapeutických postupov u rizikovej skupiny významným prínosom jak z pohľadu zdravia jednotlivcov a spoločnosti, tak aj z ekonomického hľadiska.

Literárny prehľad a úvod : V mimoriadne bohatom prehľade sa autor venuje súčasnému stavu poznatkov o metabolizme cholesterolu, jeho význame v rozvoji aterosklerózy a opisu rôznych liečebných metód na jeho zníženie. Veľký dôraz pri tom kladie na informácie o jednotlivých extrakorporálnych eliminačných technikách. V teoretickom úvode sa podrobne zmiňuje o vplyve extrakorporálnej eliminácie LDL-cholesterolu na biochemické parametre a na klinický stav chorých. Rešerš s počtom 308 citácií je dokladom o veľmi dobrom prehľade v problematike ako aj dobrým základom pre samostatnú vedeckú prácu autora.

Vlastná práca: Autor vo vlastnej práci si najprv overil správnosť a spoľahlivosť prevzatej metodiky matematického modelovania kinetiky LDL-cholesterolu v súbore 363 aferetických procedúr. Vzhľadom na neuspokojivú presnosť tejto prevzatej metodiky autor vykonal detailnú analýzu hladín lipidov v súbore ďalších 26 procedúr počas procedúry a zistil, že príčinou nepresnosti bol nesprávny predpoklad hodnoty adsorpčnej kapacity kolon. Výrobcom udávaná adsorpčná kapacita kolon bola u väčšiny prípadov vyššia ako množstvo LDL-cholesterolu zachyteného kolonami v skutočnosti (podľa výpočtu z poklesu jeho hladiny a objemu plazmy pacienta). Reálne zistená adsorpčná kapacita kolon bola v lineárnej závislosti na vstupnej hladine LDL-cholesterolu v plazme. Túto skutočnosť vysvetľuje autor predpokladom limitácie adsorpcie v kolone rýchlosťou difúzie LDL častíc cez matrix kolony (častice, ktoré neprešli cez matrix ku naviazaným protilátkam proti apoB-100 nemohli byť zachytené

Výsledky: Autor práce navrhuje nový matematický model na základe vlastného prieskumu problematiky: Matematický model kinetiky LDL-cholesterolu v priebehu aferetických procedúr s novou metodikou optimalizácie LDL-aférezы. Túto novú metodiku si overil na detailnej analýze 47 aferetických procedúr. Dokázal ňou významné zlepšenie presnosti predpovede nového modelu v porovnaní s pôvodným modelom. Určité nepresnosti sa vyskytli v súvislosti s predpoveďou nového modelu, ktoré však výpovednosť významu novej metódy neovplyvnili.

V záverečnom vyhodnotení výsledkov bolo možné napriek tomu konštatovať prínos novej metodiky v súbore 116 procedúr v porovnaní s počtom 462 procedúr vykonaných starou metódou. Podarilo sa ňou dosiahnuť štatisticky významné zníženie hladín LDL-cholesterolu v plazme pacienta po procedúre, pričom plazmatické hodnoty LDL-cholesterolu pred započatím procedúry ani objemy premytej plazmy sa štatisticky významne nelíšili. Zvýšenie účinnosti procedúry pritom neprinieslo pokles jej selektivity – hladiny HDL-cholesterolu v plazme zostali po procedúre približne rovnaké.

Zavedením novej metodiky do klinickej praxe sa autorovi a jeho spolupracovníkom podarilo objaviť zároveň jeden neočakávaný prínos tejto optimalizačnej metodiky: Náhodne sa zistil výrazný rozdiel medzi skutočnou hladinou LDL-cholesterolu po procedúre a jej prediktívnou hodnotou, ktorý sa však objavil iba v jednej z dvoch používaných kolón, tieto výsledky v druhej kolone sa zodpovedali skutočnosti. Táto kolóna vykazujúca odchýlku však neskôr zlyhala – došlo ku makroskopicky zistenému popraskaniu jej gélovej matrix. Detailné modelovanie a sledovanie stavu adsorpčných kolón teda prinieslo nový podnet pre včasnú detekciu hroziaceho zlyhania kolóny, čo by teoreticky v najhoršom prípade mohlo vážne ohroziť pacienta mikroembolizáciou časticami gélovej matrix kolóny.

Diskusná časť práce: V diskusii autor rozoberá všetky pravdepodobné systematické chyby, ktoré by mohli zapríčiniť rozdiel medzi skutočnými a predpovedanými hladinami LDL-cholesterolu po procedúre. Z týchto chýb je však najvýznamnejšou nepresné stanovenie objemu plazmy a jeho zmien počas priebehu procedúry. Riešenie tohto problému, ktorý sa netýka iba LDL-aferézy, ale všetkých hemaferetických procedúr, predstavuje preto vhodnú tému pre ďalšiu prácu.

Posúdenie práce:

Celá dizertačná práca je z hľadiska obsahu aj formálneho spracovania veľmi prehľadná napriek vysoko špeciálnej výpočtovej problematike. Príloha matematického spracovania ako aj tabuľky a grafy dokumentujú, že autor vynaložil maximálne úsilie na dosiahnutie matematickej presnosti v modeli zložitých biologických regulácií týkajúcich sa výkyvov LDL-cholesterolu počas aferetických procedúr.

Dizertačnú prácu som čítala s veľkým záujmom a ako klinický pracovník mám otázku, či sa vynikajúce skúsenosti využijú pre väčší počet pacientov odkázaných na aferetické liečebné metódy.

Záver :

Predložená dizertačná práca vysoko prekračuje požadované kritéria doktorandskej habilitačnej práce. Autor splnil stanovené ciele a preto dizertačnú prácu MUDr. Vladimíra Mašína : Problematika expertného systému pre optimalizáciu LDL-aferéz- doporučujem ku obhajobe pre získanie hodnosti PhD.