

Prof. dr hab. med. Waldemar Róžański
Kierownik II Kliniki Urologii UM w Łodzi
Ul. Pabianicka 62
93 – 513 Łódź
waldemar.rozanski@office365.umed.pl

Łódź 6.12.2021 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	10-12-2021
L. dz. RN-BM/	1837/2021

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Mateusza Dzięgały pt. "Ocena przydatności biomarkerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI) w oznaczaniu stopnia uszkodzenia strukturalnego nerki po zabiegu litotrypsji pozaustrojowej".

Kamica moczowa to choroba nękająca ludzi od czasów starożytnych. Jeden z pierwszych kamieni moczowych znaleziono w egipskiej mumii z przed 4 tysięcy lat. Początkowo leczenie kamicy moczowej obarczone było dużym ryzykiem zgonu po zabiegu. Na przestrzeni dziejów nastąpiła ewolucja w jej leczeniu od bardzo ryzykownych zabiegów operacyjnych otwartych do mało inwazyjnych zabiegów kruszenia kamieni falami o wysokiej częstotliwości generowanymi pozaustrojowo (ESWL) oraz zabiegów kruszenia kamieni na drodze endoskopowej (PCNL, URSL, RIRS). Na kamicę moczową choruje około 20% ludzi. Etiologia powstawania kamienia w drogach moczowych nie jest do dnia dzisiejszego ostatecznie wyjaśniona. Stosując nowoczesne metody leczenia obserwujemy nowy rodzaj powikłań i zjawisk niepożądanych zachodzących w drogach moczowych. Wyjaśnienie tych zagadnień wymaga zastosowania bardzo nowoczesnych metod badawczych. Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Mateusza Dzięgały jest przykładem takich badań. Autor postawił sobie za cel ocenę zachowania się biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek (AKI) podczas zabiegu litotrypsji pozaustrojowej (ESWL). Badanymi markerami były: NGAL marker niedokrwienia lub toksycznego uszkodzenia nerki, TGF- β marker stanu zapalnego, włóknienia, IL-18 marker stanu zapalnego towarzyszącego uszkodzeniu nerki, IL-18Bpa marker nasilenia procesów przeciwzapalnych, KIM-1 marker uszkodzenia kłębuszków,

cewek i mięszu nerki. Taki dobór markerów pozwala na badanie zjawisk zachodzących we wczesnej fazie urazu nerki. Badania z wymienionymi markerami prowadzili Cruz. DN (Semin Dial. 2011), Shalabi. A (World J. Urol. 2013)

Oceniana praca ma typowy układ pracy doktorskiej zawiera następujące rozdziały: wstęp, cel i założenia, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, podsumowanie, bibliografię, suplement.

We wstępie Autor podał epidemiologię, rodzaje kamicy moczowej, składniki krystaliczne kamieni moczowych, czynniki ryzyka tworzenia się złogów w drogach moczowych. Następnie przedstawił obraz kliniczny i przebieg kamicy moczowej, diagnostykę laboratoryjną i obrazową, obowiązujące nowoczesne metody leczenia. Opisał działania niepożądane stosowanych metod leczenia. W podrozdziale ostre uszkodzenie nerek opisał na czym polega utrata prawidłowej funkcji nerki, a w następnych podrozdziałach podał nowe metody diagnostyki ostrego uszkodzenia nerek oraz biomarkery, których zachowanie badał w prowadzonej pracy. W kolejnym rozdziale uzasadnił cel pracy. W następnym rozdziale opisał przedstawiony materiał i metody jego badania. W rozdziale wyniki bardzo dokładnie przedstawił zachowanie się wybranych markerów ostrego uszkodzenia nerki. W celu lepszego zobrazowania wyniki zawarł w 45 tabelach i 17 rycinach. Rozdział dyskusja to bardzo ciekawa ocena własnych badań w odniesieniu do prac przedstawionych przez innych autorów. Przedstawione 8 wniosków odpowiada celowi pracy. Rozdział podsumowanie to bardzo krótki opis prowadzonych badań. Bibliografia zawiera 159 pozycji cytowanego piśmiennictwa. W rozdziale suplement Autor zamieścił 39 tabel uzupełniających prowadzone badania.

Oceniana praca to bardzo ciekawe oparte na nowoczesnych badaniach przedstawienie jatrogenego urazu nerki powstającego w wyniku stosowania nowoczesnych metod kruszenia kamieni moczowych. Dobór badanych biomarkerów pozwala na ocenę zjawisk zachodzących podczas jatrogenego urazu w różnych fragmentach nefronu oraz czasu trwania tych zmian. Należy podkreślić że, nie można tych zmian monitorować w tym czasie przy pomocy klasycznych markerów takich jak: kreatynina, mocznik, kwas moczowy, GFR. Badanymi markerami jak wcześniej pisałem były: marker niedokrwienia lub toksycznego uszkodzenia nerki (NGAL), marker stanu zapalnego, włóknienia (TGF- β), marker stanu zapalnego (IL-

18), marker nasilenia procesów przeciwzapalnych(IL-18 BPa), marker uszkodzenia kłębuszków, cewek i miąższu nerki (KIM-1).

Przeprowadzenie badań na dwóch grupach chorych, u których stosowano różne protokoły zabiegów ESWL z wykorzystaniem częstotliwości 60 Hz i 120 Hz. pozwoliły na określenie zakresu bezpieczeństwa stosowanej do zabiegu ESWL fali uderzeniowej oraz jej skuteczności. Należy pamiętać, że częstotliwość fali uderzeniowej jest jednym z niewielu parametrów, który można zmieniać. Takie parametry jak wielkość kamienia, budowa krystaliczna, lokalizacja czy odległość od powłok zewnętrznych ciała są stałe dla danego chorego. Porównanie skuteczności kruszenia kamieni falami o dwóch różnych częstotliwościach jest ciekawą i bardzo odważną decyzją. Pozwala ona na większą skuteczność rozkruszania kamienia poprzez likwidowanie zjawiska osłaniania kamienia przed kolejnymi falami przez pęcherzyki kawitacyjne. Takie postępowanie pozwala kruszyć kamień na fragmenty 2 – 3 mm łatwo wydalane po zabiegu z dróg moczowych. Autor wykazał, że zastosowanie podwójnej częstotliwości pozwala na skrócenie czasu zabiegu przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa.

Kruszenie kamieni w nerkach falą uderzeniową generowaną poza organizmem pacjenta uważane jest za bezpieczne i nie powodujące wzrostu parametrów nerkowych takich jak: kreatynina, mocznik kwas moczowy, GFR. W części opisującej zachowanie się markerów ostrego uszkodzenia nerek Autor udowodnił, że jest to błędne myślenie. Dobrał markery objawów ostrego uszkodzenia nerek wydzielane do moczu w różnych częściach nefronu. Taki dobór markerów pozwala nie tylko na ocenę samego urazu ale i lokalizację jego skutków w nefronie oraz całej nerce. Doktorant stwierdził, że wartość NGAL i KIM-1 była najwyższa po godzinie od zabiegu a następnie malała. Wartość KIM-1 i IL-18 istotnie wzrosła po zabiegu a następnie wróciła do poziomu sprzed zabiegu.

We wnioskach autor podkreśla przydatność markerów ostrego uszkodzenia nerek w ocenie urazu nerki powstałego podczas zabiegu ESWL. Jednocześnie zwraca uwagę, że nie można oceniać urazu za pomocą takich parametrów nerkowych jak: mocznik, kwas moczowy kreatynina, GFR. Wielkość i lokalizacja kamienia w nerce nie wpływają na ilość wydzielanych markerów ostrego uszkodzenia nerek oraz markerów klasycznych do moczu. Zabieg z wykorzystaniem podwójnej częstotliwości jest tak samo skuteczny jak standardowy jednak pozwala na skrócenie

czasu procedury. Otyłość wpływa na skuteczność zabiegu ESWL, a jednocześnie nie ma wpływu na stężenie wydzielanych do moczu biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek. Przebyte wcześniej zabiegi ESWL nie wpływają na stężenie ocenianych markerów. Przedstawione wnioski są zgodne z celem pracy.

Piśmiennictwo poza pozycją nr 5 jest w pełni wykorzystane i prawidłowo cytowane w pracy.

W mojej opinii praca jest ciekawym przedstawieniem jatrogennego urazu ostrego uszkodzenia nerki podczas zabiegu ESWL przy użyciu dwóch różnych rodzajów częstotliwości fali uderzeniowej.

Z racji obowiązków recenzenta muszę zwrócić uwagę na brak wykazu skrótów. W pracy stwierdziłem drobne błędy: na str.24 w tabeli jest włókienia zamiast włóknienia.

Na str. 17 wiersz 17 od góry Jest to wymagane to spowodowania..., a powinno być Jest to wymagane do spowodowania

Na str. 9 w tabeli 1.5 w rubryce lokalizacja jest górna, a następnie środkowa część moczowodu, a powinno być górny oraz środkowy odcinek moczowodu

Przypisanie tabel do poszczególnych podrozdziałów, a nie oznaczenie ich kolejnymi numerami utrudnia ich odszukiwanie dotyczy to zwłaszcza suplementu. Powyższe uwagi nie pomniejszają wartości naukowej pracy. Oceniając pracę stwierdzam, że wyjaśnia ona bardzo ciekawe zjawiska związane z ostrym uszkodzeniem nerki zachodzące w pierwszych godzinach po zabiegu ESWL.

Rozprawa lek. Mateusza Michała Dzięgały pt. "Ocena przydatności biomarkerów ostrego uszkodzenia nerki (AKI) w oznaczeniu stopnia uszkodzenia strukturalnego nerki po zabiegu litotrypsji pozaustrojowej" spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. Zm.) dlatego proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mateusza Michała Dzięgałę do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przedstawione badania otwierają drogę do badania takich powikłań spowodowanych zabiegiem

ESWL jak pojawienie się nadciśnienia tętniczego czy zaniku mięszu nerki. Mając to na uwadze proszę Wysoką Radę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Oddziału Urologii Ogólnej, Onkologicznej
i Ciepłotłoczowej - II Klinika Urologii
Różański
prof. dr hab. n. med. Waldemar Różański