



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

*Prof. dr hab. med. Romuald Zdrojowy*

Wrocław, 12.09.2020.

*Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej UMW*

*ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław*

*e-mail: [romuald.zdrojowy@umed.wroc.pl](mailto:romuald.zdrojowy@umed.wroc.pl)*

## *Recenzja*

rozprawy doktorskiej lek. Pawła Woźniaka pt. „Poziom stresu oksydacyjnego u chorych z kamicą moczową leczonych zabiegami małoinwazyjnymi”.

Kamica moczowa jest częstym schorzeniem, opisy którego sięgają czasów starożytnego Egiptu. W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej zachorowalność obejmuje około 10% mężczyzn i 7% kobiet. Próby leczenia kamicy moczowej były podejmowane od najdawniejszych czasów i obejmowały operacje, których śmiertelność była wówczas niezwykle duża. Obecnie, szczególnie od kilkunastu lat, rozwijane są techniki minimalnie inwazyjne, szczególnie endoskopowe, których zastosowanie umożliwił niespotykany wcześniej rozwój technologii.

Rozwój technik endoskopowych leczenia kamicy moczowej datuje się od XIX wieku i początkowo dotyczył leczenia kamicy pęcherzowej. W XX wieku następuje szybki rozwój endoskopowych technik terapeutycznych w obszarach poza pęcherzem moczowym. W latach osiemdziesiątych rozpoczęto leczenie kamicy nerkowej z zastosowaniem litotryptora generującego energię generowaną na złogi z zewnątrz (ESWL). Metoda ESWL nie pozwala jednak na usunięcie każdego złoгу w drogach moczowych, stąd wkrótce nastąpił szybki rozwój metod endoskopowych, które umożliwiają dotarcie bezpośrednio do kamienia, jego

skruszenie i ewakuację z dróg moczowych. Zastosowanie energii światła laserowego, nefroskopów, ureterorenoskopów, także giętkich, pozwoliło na skuteczne leczenie kamicy nerkowej i moczowodowej. Od kilkunastu lat obserwuje się także miniaturyzację sprzętu do PCNL, co czyni te zabiegi jeszcze mniej inwazyjnymi.

Ureterorenoskopia (URS) pozwala na usuwanie złogów pod kontrolą wzroku z moczowodu. URS giętkim instrumentem jest zabiegiem o jeszcze mniejszej inwazyjności, bezpieczniejszym i obarczona niewielkim odsetkiem powikłań.

Obecnie w leczeniu kamicy moczowej dysponujemy szerokim armamentarium, począwszy od litotrypsji energią generowaną z zewnątrz (ESWL), poprzez przezskórną litotrypsję (PCNL) i ureterorenoskopię (URS), w tym giętką. Wszystkie te metody, aczkolwiek w różnym stopniu, obarczone są ryzykiem uszkodzenia mięszu nerki oraz nabłonka urotelialnego dróg moczowych.

Wiedząc, że fala uderzeniowa powoduje uraz nerki, wiązka lasera natomiast uraz nabłonka przejściowego (urothelium) dróg moczowych Doktorant podjął próbę porównania wielkości urazu, jaki powstaje w drogach moczowych po zastosowaniu tych metod. Jako miernik urazu Doktorant przyjął ocenę stresu oksydacyjnego.

Tak więc, ostatecznym celem pracy była ocena wielkości stresu oksydacyjnego będącym wykładnikiem wielkości urazu u chorych na kamicy moczową, leczonych dwoma metodami: ESWL lub URS. Ponieważ zwiększenie stresu oddziałuje na parametry krzepnięcia krwi, może także zwiększać krwawienie po tych zabiegach; jak również uszkadzać funkcję nerek, indukując przewlekłą chorobę nerek lub nadciśnienie tętnicze.

W tym kontekście wybór tematu jest celny i uzasadniony, ponieważ uzyskane wyniki mogą ułatwić wybór optymalnej metody leczenia, wskazując na mniej inwazyjne techniki zabiegowe.

Dysertacja Doktoranta oparta jest na trzech publikacjach, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Łączny ich współczynnik wpływu (Impact Factor) wynosi 9,584 oraz 300 punktów MNiSW.

Poniżej omówiono zaliczone do cyklu prace:

### **Praca nr 1.**

Woźniak P., Kontek B., Rózański W., Olas B.: Evaluation of hemostasis parameters and the role of the oxidative damage to plasma protein in the modulation of hemostasis in patients with nephrolithiasis before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. PLoS One 10:e0185157/journal.pone.0185157 (2017).

W pracy tej oceniono wpływ ESWL na parametry hemostazy i niektóre markery stresu oksydacyjnego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy pacjentami z kamicą nerkową przed i po ESWL oraz zdrowymi osobami z grupy kontrolnej w stosunku do czasów krzepnięcia. Natomiast stężenie fibrynogenu i liczba płytek krwi było niższe u chorych po ESWL niż przed zabiegiem. Chorzy poddani zabiegowi mieli wyższe stężenie D-dimerów. Wartości markerów stresu oksydacyjnego były wyższe u chorych z kamicą nerkową niż w grupie kontrolnej, jednak nie uległy one istotnym zmianom po zabiegu ESWL. Wykazano, że stres oksydacyjny może indukować zmiany hemostazy u chorych z kamicą moczową, zarówno przed- jak i po zabiegu ESWL. Natomiast zmiany parametrów hemostazy – fibrynogenu, liczby płytek krwi i D-dimerów u chorych po ESWL mogłyby sugerować wpływ tego zabiegu na proces hemostazy.

### **Praca nr 2.**

Woźniak P, Kontek B, Różański W, Olas B: The lipid peroxidation in patients with nephrolithiasis before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Future Med. Chem* 10, 2685-2693. Doi: 10.4155/fmc-2018-0149 (2018).

W pracy tej poddano ocenie, u chorych z kamicą nerkową oraz korespondującą wartość peroksydacji lipidów przed i po zabiegu ESWL. Analizie poddano także stężenie izoprostanów w moczu i stężenie produktów peroksydacji lipidów z kwasem tiobarbiturowym w surowicy krwi i erytrocytach. Oceniano również stężenie kwasu moczowego, glukozy i kreatyniny w surowicy krwi.

U chorych z kamicą nerkową zarówno przed, jak i po zabiegu ESWL obserwowano istotnie wyższe stężenie dwóch markerów: peroksydacji lipidów i stężenia kwasu moczowego. Nie obserwowano natomiast różnicy w aktywności peroksydacji lipidów u chorych z kamicą nerkową przed zabiegiem ESWL, w porównaniu z wartościami oznaczanymi dzień po zabiegu. Podwyższony poziom kwasu moczowego mógł być związany z peroksydacją lipidów u chorych z kamicą nerkową.

### **Praca nr 3.**

Woźniak P, Kontek B, Skalski B, Król A, Różański W, Olas B: Oxidative stress and hemostatic parameters in patients with nephrolithiasis before and after ureteroscopic lithotripsy. *Front. Physiol.* 10:799. doi: 10.3389/fphys.2019.00799 (2019).

W pracy oceniano procesy oksydacyjne zachodzące w lipidach i białkach oraz parametry hemostazy chorych z kamicą moczową poddanych zabiegowi URSL. Peroksydacja lipidów określana była w moczu przy pomocy izoprostanów i stężenia produktów peroksydacji lipidów z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). Reakcje oksydacyjne w białkach oceniano poprzez określenie ilości grup karbonylowych i tiolowych. Analizie poddano wybrane parametry hemostazy, takie jak: liczba płytek krwi, fibrynogen, D-dimery i czasy krzepnięcia.

Liczba płytek krwi była o 14% niższa u pacjentów po URSL w porównaniu do grupy kontrolnej, a także u pacjentów przed URSL; nie była to jednak różnica istotna statystycznie. Żaden z parametrów hemostazy i czasów krzepnięcia nie był zależny od kamicy nerkowej, czy zabiegu URSL. Stężenie TBARS w osoczu było znacząco wyższe u pacjentów z kamicą, niż w grupie kontrolnej. U pacjentów przed URSL było o 116% wyższe w porównaniu do zdrowych ochotników; po zabiegu wzrosło o kolejne 70%. Zawartość TBARS w erytrocytach u chorych na kamicę moczową różniła się znacząco od grupy kontrolnej. Badanie stężenia izoprostanów w moczu wykazało wyższe wartości u chorych w porównaniu do zdrowych ochotników i wyższe stężenie u pacjentów po URSL.

Zawartość grup karbonylowych w białkach osocza, u chorych z kamicą moczową przed i po URSL, była wyższa niż w grupie kontrolnej. U chorych po URSL był niższa niż przed URSL; różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Stężenie grup tiolowych w białkach osocza było niższe u chorych po URSL w porównaniu z przed URSL, ale także statystycznie nieistotne.

Doktorant wyciągnął wnioski, że lipidy i białka są głównym celem oksydantów. Stwierdził, że stres oksydacyjny, za pośrednictwem wolnych rodników wpływa na rozwój kamicy nerkowej w mechanizmie aktywacji procesu zapalnego i uszkodzenia komórek nerkowych. Zaprezentowane w pracy badania, oparte o dwa niezależne markery stresu oksydacyjnego lipidów - izoprostany (w moczu) i TBARS (w surowicy i erytrocytach) wykazały, że u chorych z kamicą nerkową poziom stresu oksydacyjnego jest znacząco wyższy zarówno w grupie chorych poddanych ESWL jaki i URSL.

Wartości ocenianych markerów stresu oksydacyjnego lipidów nie ulegały istotnym zmianom po zabiegu ESWL, natomiast znacząco wzrastały po zabiegu URSL. Stężenie izoprostanów w moczu okazało się być wyższe u chorych, w porównaniu do zdrowych ochotników i wyższe u pacjentów po URSL niż przed tym zabiegiem. Wybrane w badaniu do

oceny oksydacji białek grupy tiolowe i karbonylowe zarówno, u chorych leczonych na drodze ESWL jak i URSL, nie wykazały istotnych statystycznie zmian.

Podsumowując, Doktorant w cytowanych pracach wykazał, że stres oksydacyjny może indukować zmiany hemostazy u pacjentów z kamicą moczową, zarówno przed, jak i po zabiegu ESWL. Zmiany parametrów hemostazy, takich jak spadek stężenia fibrynogenu i liczby płytek krwi oraz wzrost wartości D-dimerów u pacjentów po ESWL, mogą sugerować wpływ tego zabiegu na hemostazę. Według Doktoranta wyniki te zobowiązują do zachowania szczególnej ostrożności w leczeniu kamicy metodą ESWL, szczególnie z współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, po incydencie zatorowości płucnej, czy zakrzepicy kończyn dolnych, a zwłaszcza u chorych przyjmujących leki przeciwplatekcyjne. W świetle przeprowadzonych badań ryzyko powikłań krwotocznych wydaje się być większe u chorych poddanych ESWL, natomiast litotrypsja metodą endoskopowej ureterorenoskopii w tych warunkach jest bardziej odpowiednia.

Na zakończenie chciałbym szczególnie podkreślić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Pawła Woźniaka pt. „Poziom stresu oksydacyjnego u chorych z kamicą moczową leczonych zabiegami małoinwazyjnymi” podejmuje niezwykle istotny problem kliniczny. Składa się na nią cykl tematyczny, złożony z trzech publikacji zamieszczonych w czasopiśmie z IF; publikacje te są rzetelnie opracowane, cechują się konsekwencją założonego toku rozumowania, a wnioski mają oparcie we wcześniej uzyskanych wynikach. Przedłożone publikacje stanowią samodzielne rozwiązanie problemu naukowego. Świadczy to, że Doktorant bardzo dobrze opanował warsztat, niezbędny w opracowywaniu zagadnień naukowych, a także wykazał ogólną wiedzę teoretyczną w odnośnej dziedzinie.

Przedstawione powyżej uzasadnienie pozwala więc, zgodnie z moją wiedzą i sumieniem, przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o dopuszczenie lekarza Pawła Woźniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na uwadze wagę poruszanych problemów oraz ich znaczenie kliniczne wnoszę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK KLINIKI  
UROLOGII I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego  
im. Jana Mikulicza-Padeckiego w Krakowie  
*Romuald Zdrojowy*  
Prof. dr hab. Romuald Zdrojowy