

**Klinika Pediatrii Nefrologii i Alergologii Dziecięcej**  
**Wojskowego Instytutu Medycznego**  
**w Warszawie**

Warszawa 11.09.2023

## **R E C E N Z J A**

pracy na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne **lek. med. Andrzeja Nazarkiewicza** pt.: „**Ocena wybranych inhibitorów w procesie tworzenia kamieni nerkowych u osób dorosłych w północno- wschodniej Polsce**” (promotor dr hab. n. med. Tadeusz Porowski z Kliniki Pediatrii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku).

Kamica układu moczowego, jak zauważa na wstępie Doktorant, jest jedną z najstarszych i najbardziej rozpowszechnionych chorób. Przybiera ona często charakter nawrotowy powodując, że leczenie bądź profilaktyka powinny obejmować praktycznie całe życie dotkniętego nią człowieka. Jednocześnie jest chorobą, której patofizjologia nadal kryje w sobie wiele tajemnic, co utrudnia ustalenie właściwego postępowania. W bogatej mozaice czynników powodujących powstawanie kamieni w drogach moczowych podkreśla się znaczenie promotorów i inhibitorów krystalizacji. Za promotory, jak pisze Autor dysertacji, uważa się czynniki lub substancje sprzyjające powstawaniu kamieni takie, jak wchodzące w ich skład wapń, szczawiany, moczany, cystyna oraz wydalany sód, specyficzny dla różnych rodzajów kamic odczyn mocz, czy okoliczności powodujące zwolniony przepływ mocz, do których zaliczyć możemy różne wady anatomiczne dróg moczowych.

Znaleziono także niemałą liczbę substancji, które chronią przed tworzeniem się kamieni. Zostały one nazwane inhibitorami krystalizacji. Z całą pewnością nie znamy jeszcze wszystkich potencjalnych inhibitorów, do ich listy dodaje się stopniowo nowo odkrywane, do których należą przede wszystkim różne białka, ale działanie części inhibitorów jest już poznane. Cząstki te, jak opisuje Doktorant, obniżają tempo wzrostu i agregacji kryształów, otaczają ich powierzchnię lub tworzą kompleksy z wapniem i szczawianami. Do inhibitorów krystalizacji zalicza się przede wszystkim cytryniany oraz magnez. Ponadto uważa się, że rolę

ochronną mogą pełnić także cynk, pirofosforany oraz produkowane przez komórki nabłonka cewek nerkowych związki organiczne – glikozaminoglikany i wiele białek, których rola w procesach powstawania złożu nie jest nadal całkowicie jasna. Najbardziej znanymi białkowymi inhibitorami są uromodulina (białko Tamm- Horsfalla), osteopontyna, osteokalcyna oraz kalgranulina. Prawdopodobnie pełnią one rolę inhibitora, ale mogą być także promotorami, zależnie od dodatkowych okoliczności w jakich zachodzi proces krystalizacji.

Doktorant w podsumowanie wstępu opisuje, jakie warunki muszą zostać spełnione, aby w drogach moczowych utworzył się zióg. Za warunek bardzo istotny uważa brak równowagi między promotorami i inhibitorami krystalizacji. W dysertacji podejmuje się analizy wpływu wybranych inhibitorów na wytwarzanie ziógów. Z uwagi na wybór tematu aktualnego i mającego potencjalnie znaczący aspekt kliniczny z zainteresowaniem podjęłam się recenzji przedstawionej pracy doktorskiej Pana Andrzeja Nazarkiewicza.

Przedstawiona do oceny praca obejmuje 82 strony i składa się z siedmiu rozdziałów z podrozdziałami (wstęp, materiał i metody, omówienie statystycznej analizy wyników, dyskusja, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim). Pracę kończą: wykaz piśmiennictwa, spis tabel, rycin i wykresów oraz aneks w postaci skanu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku potwierdzający udział Doktoranta w pracach zespołu badawczego prowadzącego temat o tytule analogicznym z tytułem dysertacji. Na końcu umieszczony został spis treści. Układ pracy odbiega od ogólnie przyjętej metodologii pisanie prac doktorskich. Brak w nim rozdziału określającego cel i szczegółowe cele pracy, cele te są natomiast zawarte w rozdziale poświęconym omówieniu analizy statystycznej i ujęte jako cztery tezy.

Praca napisana jest starannie, zawiera 8 rycin i wykresów oraz 38 tabel. Przegląd piśmiennictwa obejmuje 94 pozycje, prezentując zarówno prace, które można obecnie uznać za historyczne (na przykład poz. 3, 15, 28, 36, 37, 38, 54), cytowane głównie w obszernym, poświęconym kamicy wstępie, jak i powstałe w ostatnich trzydziestu latach. 69 z nich to prace anglojęzyczne, zwykle pochodzące w wysokoimpaktowanych czasopism.

Tytuł pracy: „**Ocena wybranych inhibitorów w procesie tworzenia kamieni nerkowych u osób dorosłych w północno- wschodniej Polsce**” odpowiada założeniom i treści pracy.

We bardzo obszernym **wstępie** pracy, liczącym 27 stron, Autor przedstawia zarówno historię leczenia i rozpoznawania kamicy, jak i, skrótowo, jej epidemiologię, etiologię i patogenezę. Zwraca uwagę częsty brak odnośników literaturowych w podrozdziałach, a także fakt, że niektóre z nich nie prezentują najaktualniejszej wiedzy. Przykładem może być podrozdział 1.2.2.1, gdzie Doktorant pisząc o wpływie płci na występowanie złogów, odnosi się do pracy z 1997 roku. Obecnie dane na temat dwukrotnie częstszego występowania złogów u mężczyzn niż u kobiet są już raczej nieaktualne i podważane w wielu nowszych publikacjach.

Podobnie w podrozdziale 1.5 wymieniając czynniki sprzyjające powstawaniu kamieni wapniowych Autor powołuje się na pracę z 2011 roku, tymczasem aktualnie coraz powszechniej kwestionuje się pogląd o bezpośrednim i istotnym związku podaży witaminy D3 z powstawaniem kamieni w drogach moczowych.

W rozdziale 1.2.5.2 należy poprawić ewidentny błąd: hiperoksaluria to wydalanie szczawianów powyżej 45 mg (a nie mmol)/1,73m<sup>2</sup> powierzchni ciała badanego na dobę. Jeśli wartość ta ma się zgadzać z podaną jednostką, powinno być: >0,5 mmol/1,73m<sup>2</sup>/dobę.

W mojej opinii wstęp można bez szkody dla wartości pracy skrócić, gdyż nie odnosi się on często bezpośrednio do tematu badania, a obejmuje aż 1/3 objętości Dysertacji. Muszę jednak przyznać, że przeczytałam ten fragment z przyjemnością, bo stanowi krótkie kompendium wiedzy o kamicy, a to niewątpliwie temat mi bliski.

W rozdziale następnym Autor przechodzi do opisu „Materiału i metody” badania, opuszczając, jak wspomniałam wyżej, zwyczajowo zamieszczany po wstępie fragment, poświęcony celom pracy. Materiał obejmuje 105 kobiet i 123 mężczyzn z rozpoznana kamica układu moczowego, których do badań włączono po minimum 1 miesiącu od usunięcia złogu, co spełnia warunki wykonywania badań metabolicznych (nie należy ich wykonywać w momencie wykrycia kamienia, ale po jego/ich usunięciu, w przypadku pacjentów pediatrycznych staramy się odczekać nawet około 3 miesiące). Grupę kontrolną, prawidłowo i starannie dobraną, stanowi 98 kobiet i 111 mężczyzn.

Doktorant poddał ocenie dobowe wydalanie dwóch inhibitorów tworzenia złogów-cytrynianów i magnezu. Ponadto oceniał dobowe wydalanie z moczem kreatyniny, pH i osmolarność moczu. Do analizy włączył także wiek, płeć, BMI oraz objętość dobowej zbiórki

moczu badanych. Te parametry poddane zostały następnie analizie przy pomocy rozbudowanych i zaawansowanych metod statystycznych. Poza porównaniem poziomu badanych cech przy pomocy testu U Manna-Whitneya oraz analizą współzależności między parami cech za pomocą testu Chi<sup>2</sup>Pearsona , a także oceną siły współzależności między parami badaną testem korelacji rang Spearmana i ich istotności ocenianej testem t-Studenta, wykonano szereg obliczeń statystycznych. Były to jednostkowe ilorazy szans (OR), analiza krzywych ROC, model regresji logistycznej. Dla użytych testów diagnostycznych wyznaczano ich czułość i swoistość oraz odsetki poprawnych rozpoznań zdrowy/kamica. Wreszcie wyniki weryfikowano za pomocą drzew klasyfikacyjnych.

Główna wartość Doktoratu polega na analizowaniu użytych metod statystycznych pod kątem czterech tez będących celami pracy: 1. Określenia roli wybranych inhibitorów w procesie tworzenia kamieni w drogach nerkowych badanych 2. Określenia, który z badanych inhibitorów może być najlepszym wskaźnikiem ochrony przed tworzeniem złogów 3. Ustalenia zależności między wiekiem i płcią, a wybranymi inhibitorami i wreszcie, co wydaje się być najważniejszym elementem pracy, 4. Próba stworzenia z badanych inhibitorów modelu, który umożliwi stwierdzenie u badanej osoby predyspozycji do tworzenia kamieni nerkowych.

Całość liczącego 26 stron omówienia analizy statystycznej, będącego zarazem przedstawieniem wyników pracy, w mojej opinii powinna być oceniona przez specjalistę zajmującego się problemami statystyki medycznej. Muszę przyznać, że nie czuję się kompetentna do dokonania szczegółowej analizy przedstawionych testów i ich rezultatów. Tym niemniej przestudiowanie rozdziału było swego rodzaju wyzwaniem, którego podjęcie sprawiło mi przyjemność, jakkolwiek wymagało sporego wysiłku. W mojej, mało specjalistycznej, ocenie Autor wykonał swoje zadanie bardzo wnikliwie i starannie. Próbując stworzyć przy pomocy badanych parametrów model umożliwiający stwierdzenie u badanej osoby predyspozycji do nawrotowego tworzenia kamieni nerkowych, za wystarczająco czuły i swoisty uznał model oparty na tzw. drzewach klasyfikacyjnych (decyzyjnych).

W rozdziale „**Dyskusja**” liczącym 7 stron lekarz Andrzej Nazarkiewicz omawia kolejno badane przez siebie parametry i zestawia je z danymi z piśmiennictwa. Rozdział jest napisany fachowo i kompetentnie.

Pewnego skomentowania wydaje się wymagać stwierdzenie, że diureza dobową u osób z kamicą jest większa, a osmolarność ich moczu odpowiednio niższa niż w grupie kontrolnej, co według Doktoranta ma świadczyć o obronie samego organizmu przed tworzeniem się złogów. Myślę, że pacjenci z kamicą mogli mieć wyższą diurezę oraz niższą osmolarność moczu na skutek chociaż częściowego stosowania się do wydanych przez lekarzy zaleceń, jako że badania były prowadzone po co najmniej miesiącu od usunięcia kamienia, tak więc pacjenci powinni byli już takie zalecenia otrzymać.

Trudno także zgodzić się ze stwierdzeniem na temat magnezu jako najsilniejszego inhibitora kamicy, ale wynika ono z opracowania statystycznego zebranych danych, co usprawiedliwia takie podsumowanie. Brakuje tu trochę odniesienia do literatury, w której, w opinii innych autorów, magnez jest inhibitorem stosunkowo słabym.

Kolejne stwierdzenie, które budzi pewne wątpliwości, to zdanie mówiące, że model drzew decyzyjnych zastosowany przez Doktoranta i pozwalający zbudować program komputerowy służący pomocy w szacowaniu nawrotu ryzyka kamicy pozwoli na ograniczenie stosowania innych metod diagnostycznych. Nie bardzo rozumiem rezygnację z jakich badań Autor ma na myśli. Zwykle pojawianie się nowych złogów w drogach moczowych monitorujemy powtarzając badanie USG i trudno byłoby je zastąpić modelem komputerowym określającym ryzyko nawrotu. Tak więc program taki widziałabym raczej jako dodatkowy element diagnostyki. Praca ma tu dodatkową zaletę- nowatorstwo.

W dyskusji brakuje mi jedynie krytycznej analizy badań własnych, która stanowiłaby cenne uzupełnienie dysertacji.

Główną część pracy kończy rozdział „**Wnioski**”. Wszystkie one odpowiadają celom, czyli tzw. tezom, są logiczne i merytorycznie uzasadnione, wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych analiz. Oznacza to, że postawione cele zostały osiągnięte. Doktorant opisuje, które badane inhibitory litogenezy mają istotne znaczenie w obronie przed tworzeniem złogów. Za najistotniejszy z nich uznaje, na podstawie swoich obliczeń, dobowe wydalanie z moczem magnezu (komentarz powyżej). Następnie opisuje brak zależności między badanymi inhibitorami a wiekiem badanych. Zależność taką wykazał natomiast w odniesieniu do płci, co potwierdza znany fakt odmiennych norm wydalania cytrynianów dla kobiet i mężczyzn. Tej różnicy nie wykazały badania Autora w zakresie wydalania

cytrynianów u badanych osób z kamicą. Tak więc wniosek 3 mówiący o zależności wydalania badanych inhibitorów od płci zarówno u zdrowych jak i chorych jest może nieco zbyt ogólny. Pełne uzasadnienie w wykonanych badaniach ma natomiast wniosek czwarty.

W dalszej kolejności znajdują się rozdziały „**Streszczenie**” w języku polskim i angielskim. Są one napisane poprawnie i jasno, odpowiadają zagadnieniom poruszonym w pracy.

Następny rozdział to „**Wykaz piśmiennictwa**” ze zwykle dobrze dobranymi, głównie anglojęzycznymi, pozycjami literaturowymi, które odnoszą się zarówno do ważnych badań historycznych, jak i analiz aktualnych. Wiele z nich odnosi się, jak wspomniałam, do bardzo obszernego wstępu pracy, ale pozostałe dobrze współgrają z tematem Dysertacji, świadczą o znajomości tematu i dociekliwości naukowej Doktoranta. Drobne poprawki, które należałoby nanieść, dotyczą pozycji 20, przy której brak nazwisk autorów oraz pozycji 43- brak daty wydania Zaleceń. Ponadto w dokumencie „Zasady pisania rozprawy doktorskiej na wydziale nauk o zdrowiu UMB” wspomina się o konieczności podawania wszystkich autorów cytowanych artykułów, może więc Autor tu także powinien nanieść pewne poprawki. Należy je zapewne uwzględnić podczas ostatecznego redagowania pracy do druku.

Spis tabel, rycin i wykresów oraz spis treści napisano poprawnie i zgodnie z zasadami.

Opisane przeze mnie drobne niedociągnięcia pracy nie wpływają na jej wartość naukową, zostały zamieszczone z obowiązku recenzenta. Całość dysertacji oceniam pozytywnie i wysoko.

Reasumując stwierdzam, że recenzowana dysertacja doktorska lekarza Andrzeja Nazarkiewicza „**Ocena wybranych inhibitorów w procesie tworzenia kamieni nerkowych u osób dorosłych w północno- wschodniej Polsce**” wyczerpuje ustawowe i naukowe warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r (Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce- Dz. U z 2018 r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami).

W oparciu o przedstawioną wyżej recenzję mam zaszczyt przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza Andrzeja Nazarkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 11.09.2023

Dr hab. n. med. Katarzyna Jobs