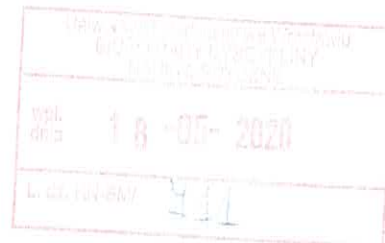




Katowice, 15.05.2020

Prof. dr hab. n. med.
Lidia Hyla-Klekot
Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej
GCZD w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny



RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Krystiana Krzemianowskiego

Czynniki ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego u dzieci – analiza retrospektywna.

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 1010/09/2019 podjętą w dniu 26 września 2019 r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceny dokonano na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy w języku polskim, przygotowanej w formie zwyczajowo przyjętej dla opracowań w przewodach doktorskich.

Oceniając przedłożoną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, przeanalizowałam ją w zakresie:

1. wartości celu badawczego
2. poprawności metodycznej
3. redakcji przedłożonej pracy
4. znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz



1. Wartość celu badawczego

Kamica układu moczowego została zaliczona do chorób cywilizacyjnych, w związku z wyraźnym wzrostem jej rozpowszechnienia wśród współczesnych społeczeństw. W przeszłości, kamica układu moczowego uznawana była za schorzenie wieku średniego, dziś, badania epidemiologiczne wskazują postępujący wzrost liczby zachorowań wśród dzieci. Wykazano, że w okresie ostatnich 10 lat, częstość skierowań dzieci z podejrzeniem KUM, wzrosła 5-krotnie, a liczba potwierdzonych rozpoznań 4-krotnie. Zjawisko to określane jest mianem „fali kamiennej” i budzi niepokój w związku z coraz liczniejszymi dowodami na niekorzystny wpływ litogenezy na rozwój wielu przewlekłych schorzeń. Następstwa kamicy to nie tylko zaburzenie funkcji nerek i układu moczowego, to także odległe skutki w postaci rozwoju NT, zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, czy współwystępowanie z innymi ogólnoustrojowymi zaburzeniami metabolicznymi np. cukrzycą.

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w wyjaśnieniu patofizjologii tworzenia złogów mineralnych w drogach moczowych. Zdefiniowano rolę wielu ogólnoustrojowych czynników metabolicznych, a także osobniczych, predysponujących do ich rozwoju. Poznanie czynników ryzyka stanowi podstawę do skutecznego postępowania prewencyjnego i terapeutycznego.

Wiadomym jest, że 50 % przypadków kamicy układu moczowego (wg różnych źródeł 40%-70%) jest następstwem zaburzenia równowagi między promotorami i inhibitorami krystalizacji. Wśród promotorów krystalizacji dominującą rolę odgrywają hiperkalciuria, hiperoksaluria, hiperurykozuria hiperfosfaturia, zaś inhibitorów – jony magnezu, Vit. B6, osteopontyna. Zaburzenie tej równowagi upatrywane jest u nieprawidłowych nawykach żywieniowych, niekontrolowanej podaży preparatów wielowitaminowych, niedostatecznej podaży płynów, obniżonej aktywności fizycznej. Istotnym determinantem rozwoju kamicy są predyspozycje rodzinne. Dzięki badaniom asocjacyjnym w skali genomu (GWAS) możliwe było zidentyfikowanie ponad 20 genów, których mutacje i polimorfizmy wiążą się ze zwiększoną predyspozycją do formowania kamieni moczowych. Wśród nich najlepiej poznana jest rola białka Klotho i FGF23 – nowoczesnych markerów równowagi CA-P.

Lista czynników odpowiedzialnych za rozwój kamicy układu moczowego jest więc bardzo długa i wciąż niezamknięta.



Należy zatem odnotować, że lekarz Krystian Krzemianowski podjął się opracowania bardzo ważnego z punktu widzenia klinicznego problemu – określenie roli wybranych czynników ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego w populacji dzieci polskich, z makroregionu południowo- zachodniej Polski.

W obszernym, liczącym 20 stron wstępie, lek. Krystian Krzemianowski dokonał bardzo szczegółowego, systematycznego przeglądu danych literaturowych na temat epidemiologii, etiopatogenezy, kliniki i zasad postępowania prewencyjnego w kamicy układu moczowego. W tym wyczerpującym opracowaniu znaleźć można poparcie też zawartych w pierwszych stronach wstępu „KUM stanowi istotny problem zdrowotny zaliczony do chorób cywilizacyjnych” oraz „częstość występowania kamicy wzrasta w ciągu ostatnich lat we wszystkich grupach wiekowych, pomimo wysiłków w celu jej zapobiegania, diagnostyki i leczenia”.

Podkreślając rolę czynników geograficznych, rasowych, socjo-ekonomicznych, doktorant przybliżył ich wpływ na skalę eskalacji problemu w poszczególnych regionach świata. Podkreślił równocześnie brak aktualnych danych epidemiologicznych występowania kamicy układu moczowego w polskiej populacji pediatrycznej.

Lekarz Krystian Krzemianowski za cel swoich badań wyznaczył „Określenie przyczyn kamicy układu moczowego w populacji pediatrycznej makroregionu południowo-zachodniej Polski”.

Doktorant sformułował 5 celów szczegółowych obejmujących następujące zagadnienia:

- 1) Identyfikacja metabolicznych czynników ryzyka wystąpienia kamicy układu moczowego w zależności od płci i wieku dziecka
- 2) Ocena udziału anomalii rozwojowych układu moczowego w procesie litogenezy u pacjentów pediatrycznych w zależności od płci i wieku dziecka
- 3) Ocena wpływu chorób cywilizacyjnych takich jak cukrzyca, NT, otyłość, hipercholesterolemia na tworzenie się złożeń
- 4) Określenie czynników ryzyka hospitalizacji u dzieci z kamicy układu moczowego u stanem jej zagrożenia
- 5) Określenie najsilniejszego predyktora rozwoju kamicy w badanej populacji na podstawie zaimplementowanego algorytmu XG Boost



W mojej ocenie cel nr 5, a więc poszukiwanie najsilniejszego predyktora rozwoju kamicy układu moczowego u dzieci jest niezwykle ważny, ambitny i stanowi „esencję” przeprowadzonych badań.

2. Poprawność metodyczna

Praca ma charakter retrospektywny. Obejmuje szczegółową analizę szerokiej bazy danych, pozyskanych z dokumentacji medycznej 528 dzieci, przyjętych do Kliniki Nefrologii Pediatricznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2011-2019.

Do analiz statystycznych doktorant wyłonił 281 pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie kamicy, a następnie dokonał podziału na 2 grupy. Pierwszą stanowi 161 dzieci z potwierdzonym radiologicznie złogiem w układzie moczowym (KUM), drugą 120 dzieci jedynie z zaburzeniami metabolicznymi w DZM, stanowiącymi stan zagrożenia kamicy (SZK). W obu grupach, doktorant dokonał bardzo szczegółowego usystematyzowania pozyskanych danych – wywiad rodzinny, objawy kliniczne, współchorobowość, występowanie wad układu moczowego, a także (przede wszystkim) wyników badań laboratoryjnych krwi w zakresie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej PTH, Vit. D3, Magnezu oraz analiz DZM w zakresie wydalania, istotnych dla litogenezy, składników mineralnych.

Doktorant przeprowadził analizę porównawczą między wyłoniłymi grupami w zakresie wszystkich analizowanych parametrów laboratoryjnych i klinicznych w 4 zaproponowanych przedziałach wiekowych (niemowlęta, dzieci 1-4, 4-12, 12-18 r. życia).

Analiza statystyczna została przeprowadzona dwoma niezależnymi metodami. Pierwszą z użyciem klasycznych testów statycznych, prawidłowo wybranych i zastosowanych.

Bardzo nowoczesną, nowatorską metodą analizy statystycznej, zastosowaną przez doktoranta jest algorytm XG Boost należący do tzw. metod „uczenia maszynowego”. Zastosowanie tej metody dedykowanej „rozpoznaniu nieznanych dotąd prawidłowości w zbiorze”, miało posłużyć ocenie czynników ryzyka kamicy układu moczowego w badanej



populacji. Zasady tej metody analizy statystycznej są szeroko wyjaśnione przez doktoranta, niestety z użyciem języka informatyczno-matematycznego, który w większości nie jest zrozumiały dla lekarza. Mimo przekonania o nowoczesności algorytmu Extreme Gradient Boosting, w związku ze specjalistycznym (choć zapewne uproszczonym) przekazem, nie mogę ocenić wartości i prawidłowości tej metody do analizy danych.

Wyniki

Wyniki przeprowadzonych w ramach przyjętych założeń badań, doktorant przedstawił w 9 tabelach oraz na 16 rycinach, do których dołączył krótkie komentarze oraz interpretację analiz statystycznych. Stwierdzone w wybranych grupach, zaburzenia metaboliczne w krwi oraz DZM, doktorant przedstawił metodą opisową, z wykorzystaniem oceny procentowej występowania badanej cechy. Na podstawie przeprowadzonych korelacji, doktorant wykazał:

1. U dzieci z KUM w wieku 1-18 lat następujące korelacje:

a. dodatnie pomiędzy dobowym wydalaniem fosforu a:

- dobowym wydalaniem kwasu szczawowego,
- wskaźnikiem P/kreatynina a wydalaniem dobowym magnezu.

b. ujemne pomiędzy wiekiem pacjenta a:

- wskaźnikiem P/kreatynina,
- stężeniem fosforu we krwi,
- dobowym wydalaniem z moczem U_a .

2. U dzieci z SZK w wieku 1-18 lat następujące korelacje:

a. dodatnie pomiędzy dobowym wydalania fosforu z moczem a:

- dobowym wydalaniem kwasu szczawowego,
- dobowym wydalaniem magnezu,
- wskaźnikiem P/kreatynina.

b. ujemne pomiędzy wiekiem pacjenta a:

- wydalaniem dobowym U_a ,
- stężeniem fosforu we krwi,
- wskaźnikiem P/kreatyniny.



U niemowląt z KUM w 80 % przypadkach odnotowano hiperkalcurię, maksymalna wartość jej wyniosła 9,18 mg/kg/24h. Natomiast wskaźnik Ca/kreatynina został przekroczony w 70,6 % przypadków. Hiperoksalurię stwierdzono u 64,3%, hiperurykozurię odnotowano u 53,3%, podczas gdy hipomagnezuria była obecna tylko u 14,3% dzieci.

Uzyskane korelacje charakteryzują się bardzo dużą różnorodnością i „rozproszeniem” i nie zawsze znajdują uzasadnienie merytoryczne.

Analiza otrzymanych danych w oparciu o algorytm XG Boost w modyfikacji Shapleya przedstawia 20 parametrów, w uszeregowaniu od najistotniejszych, którymi kieruje się algorytm przy wysuwaniu prawdopodobnego rozpoznania. Za kluczowy parametr algorytm uznał stężenie wapnia we krwi, gospodarkę fosforanową oraz Vit. D3. Te wyniki zostały zobrazowane na rycinach 23, 24 (bardzo ładnie zaprojektowanych).

Uzyskane przez doktoranta wyniki potwierdzają złożoność i wieloczynnikowe uwarunkowanie kamicy układu moczowego w populacji pediatrycznej.

1. U dzieci w wieku 1 – 4 lat hiperurykozuria odgrywa najważniejszą rolę w procesie litogenezy.
2. U dzieci w wieku 4 – 12 lat zaburzenia metaboliczne pod postaci hiperoksalurii i hipomagnezurii należą do bardzo istotnych czynników prokamicyznych.
3. U nastolatków głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia kamicy jest hipomagnezuria oraz dodatni wywiad rodzinny w tym kierunku. Najmniejsze znaczenie przypisano hiperfosfaturii.
4. U niemowląt za litogenezę odpowiada głównie hiperkalcuria.
5. W grupie dzieci 0 – 4 lat wady układu moczowego wbrew przypuszczeniom, nie odgrywały istotnego znaczenia w rozwoju kamicy układu moczowego.
6. Płeć żeńska, niezależnie od wieku, częściej sprzyja obecności czynników litogennych.
7. U dzieci, niezależnie od wieku, obecność chorób cywilizacyjnych nie ma wpływu na stan zagrożenia kamica.
8. Ponowne hospitalizacje u dzieci z kamica układu moczowego i stanem jej zagrożenia związane były z nawrotami zakażeń układu moczowego.



9. Kalcemia okazała się najważniejszym predyktorem rozwoju kamicy układu moczowego w całej badanej populacji według algorytmu XG Boost. Niezbędne są dalsze badania, prowadzone na większej grupie pacjentów, dla potwierdzenia przydatności tego narzędzia.

Na szczególną uwagę zasługuje wniosek 9. Został on sformułowany w oparciu o algorytm XG Boost. Brzmi on: „Najważniejszym predyktorem rozwoju kamicy w całej badanej populacji jest kalcemia”. Wniosek ten zasługuje na szerszy komentarz i powinien znaleźć swoje odniesienie i uzasadnienie w „omówieniu” wyników.

Do uzyskanych i przedstawionych w rozprawie wyników, doktorant krytycznie odniósł się w rozdziale – dyskusja, gdzie umiejętnie przedstawił podobne tematycznie badania innych autorów.

3. Redakcja przedłożonej pracy

Rozprawę rozpoczyna wykaz skrótów używanych w pracy, spis treści, a następnie typowy dla rozprawy doktorskiej układ: wstęp str. 6-26, cel pracy str. 27, opis grupy pacjentów i metodyka badań str. 28-31, metody statystyczne str. 31-32, wyniki str. 38-66, omówienie wyników i dyskusja str. 67-85, wnioski str. 87, streszczenie w j. polskim str. 88, streszczenie w j. angielskim str. 92.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Zwraca uwagę wyróżniająca się szata graficzna, sposób wykonania rycin.

Piśmiennictwo obejmuje 157 pozycji, znacząca większość to publikacje po roku 2000. 25 pozycji pochodzi z lat 2017-2019, 18 pozycji jest autorstwa polskich badaczy. Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością najnowszego piśmiennictwa w dziedzinie realizowanego tematu rozprawy i dokonał b. dobrego wyboru literatury do realizacji celów.



4. Wartość kliniczna i praktyczna wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz

Oceniając dysertację w aspekcie jej wartości klinicznej, pozwolę sobie spojrzeć na przeprowadzone przez doktoranta badania przez pryzmat bardzo licznych doniesień z wielu ośrodków badawczych w różnych częściach świata, poświęconych problematyce kamicy układu moczowego u dzieci.

Doktorant wykazał się doskonałą znajomością wyników innych autorów, wielokrotnie podkreślając brak ich spójności, brak ich zgodności, a często wręcz odmiennosc w zakresie analizowanego parametru w różnych populacjach i różnych projektach badawczych.

Praca lek. med. Krystiana Krzemianowskiego bardzo dobrze wpisuje się zatem w ogólnoswiatowy trend poszukiwania czynników sprawczych, prognostycznych, modyfikowalnych, tej eskalującej we współczesnych społeczeństwach patologii, jaką jest kamica układu moczowego.

Podsumowanie

Praca stanowi bardzo wyczerpujące opracowanie tematu kamicy układu moczowego, jako narastającego problemu zdrowotnego współczesnych społeczeństw. Doktorant wykazał w niej bardzo dobrą znajomość aktualnego stanu wiedzy w zakresie znanych już faktów, a także szeroko prowadzonych w świecie badań naukowych, szczególnie w populacji pediatrycznej. Przeprowadzone przez lek. med. Krystiana Krzemianowskiego badania, stanowią istotny wkład w ocenę stanu zagrożenia kamicy moczową w populacji dzieci polskich. Zasluguje to na uznanie i podkreślenie.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie wysunąć kilka uwag:

1. Wstęp pracy jest bardzo obszerny, mógłby stanowić integralną pracę poglądową. W celu wprowadzenia czytelnika do zagadnienia będącego tematem badań własnych, zasadne byłoby jego skrócenie i wyselekcjonowanie informacji.
2. Analiza statystyczna została przeprowadzona na podstawie danych z dokumentacji medycznej jednego ośrodka o wysokim stopniu referencyjności - Kliniki Nefrologii



Pediatrycznej we Wrocławiu. Czy wyniki można ekstrapolować na cały „makroregion” południowo-zachodniej Polski?

3. Przeprowadzone bardzo liczne korelacje statystyczne w zakresie wszystkich analizowanych parametrów, nie zawsze mają uzasadnienie merytoryczne.

4. Zachęcam do krótkiego komentarza na temat: o czym świadczą różnice metaboliczno-kliniczno-prognostyczne między grupą dzieci z kamicą układu moczowego, a grupą dzieci ze stanem zagrożenia kamicą?

5. Wnioski winny być bardziej skomasowane i mieć bardziej ogólny, uniwersalny charakter.

6. Czy wniosek nr 9, najistotniejszy, gdyż odpowiadający w sposób bezpośredni na cel pracy, mówiący o znaczeniu kalcemii, jako predyktora rozwoju kamicy u dzieci, zachęca, a wręcz prowokuje do prowadzenia dalszych badań ?

Moje uwagi i zapytania nie mają wpływu na pozytywną ocenę dysertacji. Na uznanie zasługuje ogromny nakład pracy włożony przez doktoranta w jej przygotowanie, nowatorskie metody analizy statystycznej, dobre skonfrontowanie swoich wyników z badaniami innych autorów i pozostawienie wielu kwestii otwartych, będących zachętą do kontynuowania badań nad uwarunkowaniami kamicy układu moczowego u dzieci.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska lek med. Krystiana Krzemianowskiego pt: „Czynniki ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego u dzieci – analiza retrospektywna” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.)”.

Mam zatem zaszczyt wnioskować do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza medycyny Krystiana Krzemianowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

5351412

Prof. dr hab. n. med.
Lidia Hyla-Klekot
specjalista chorób dzieci
specjalista nefrolog
41-800 Zabrze, ul. Damrota 23/1
tel. 602 805 236