



UNIwersytet Medyczny w Lublinie

UNIwersytecki Szpital Dziecięcy
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
tel.(8171-85-470,tel/fax.(81)74-30-117
e-mail:ped_nefr.@dsk.lublin.pl
Klinika Nefrologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii
Kierownik Kliniki : prof.dr hab. Przemysław Sikora

Prof. dr hab. med.
Maria Małgorzata Zajączkowska
tel. 501367532

Lublin ,14.04.2020

e-mail: mzajaczkowska@dsk.lublin.pl

malgzaj@wp.pl

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Krystiana Krzemianowskiego
pt. Czynniki ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego u dzieci –
analiza retrospektywna
Promotor : dr hab. n. med. Dorota Polak-Jonkisz, prof. nadzw. Uniwersytetu
Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Pogląd o rzadkim występowaniu kamicy moczowej (KUM) u dzieci jest błędny i można go łączyć z brakiem dokładnych danych statystycznych co do częstości występowania tej choroby. Zakłada się, że zapadalność na tę chorobę u dzieci jest 10 krotnie mniejsza niż w populacji dorosłych . W ostatnich latach obserwuje się jednak wzrost rozpoznawalności być może związany z postępowaniem w jej wykrywaniu, lub z rzeczywistym zagrożeniem związanym m.in. ze zmianą trybu życia i sposobu odżywiania. Coraz częściej potrafimy wiązać ją z zaburzeniami metabolicznymi, do których należą :hiperkalciuria, hiperoksaluria, hypocitriaturia, hiperurykozuria oraz hipomagnezuria. Niektóre z tych zaburzeń mają podłoże rodzinne wynikające z mutacji genetycznych .Wciąż aktualne są zagrożenia wynikające z zakażeń dróg moczowych bądź zastoju moczu w drogach moczowych, często na podłożu wad tego układu . Duży odsetek ma patogenezę wieloczynnikową. Aktualnie kamica moczowa dotyczy nie tylko dzieci w wieku szkolnym , ale także coraz młodszych dzieci, nawet niemowląt w pierwszym

kwartale życia, u których bezobjawowy lub niecharakterystyczny przebieg choroby sprawia, że niejednokrotnie rozpoznanie bywa przypadkowe podczas diagnostyki innego schorzenia, wymagającego wykonania badania usg jamy brzusznej. Wiedza na temat patofizjologii procesu krystalizacji w układzie moczowym, chociaż już bardzo obszerna, nadal nie jest kompletna. Istnieje szereg czynników usposabiających w tym cywilizacyjnych jak np. otyłość czy nadciśnienie tętnicze krwi. Wysiłki specjalistów zmierzają do ich poznania i określenia rodzaju i składu powstających złogów, poszukiwania możliwości zapobiegania nowej krystalizacji. Dlatego badania jakich podjął się Doktorant są aktualne i w pełni uzasadnione.

W przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej lek. Krystian Krzymianowski podjął się próby identyfikacji metabolicznych czynników ryzyka wystąpienia kamicy układu moczowego w zależności od płci i wieku dziecka oraz oceny wpływu chorób cywilizacyjnych i udziału anomalii rozwojowych układu moczowego w procesie litogenezy na podstawie analizy retrospektywnej materiału badanego a także określenia najsilniejszego predyktora rozwoju kamicy w badanej populacji. Cel pracy został sformułowany w sposób bardzo klarowny.

Praca liczy 109 stron wraz z piśmiennictwem, spisem tabel i rycin oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Na początku umieszczono spis treści i skrótów użytych w pracy. Na 21 stronach wstępu Autor posługując się 118 pozycjami piśmiennictwa w bardzo przejrzysty sposób omawia epidemiologię i patogenezę kamicy moczowej, z podaniem inhibitorów i promotorów litogenezy. Najwięcej miejsca poświęca przyczynom metabolicznym tworzenia się złogów w drogach moczowych i czynnikom sprzyjającym chorobie. Omawia wybrane zagadnienia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz niektóre możliwe powikłania. Zwraca uwagę ładna budowa zdań oraz umiejętność podawania krótkich, zwięzłych informacji dotyczących zagadnienia.

W rozdziale „Materiał i Metodyka Pracy”, Doktorant zapoznaje czytającego ze sposobem przeprowadzenia badań oraz statystycznymi metodami uwierzytelnienia ich wyników. Praca polega na retrospektywnej analizie kart informacyjnych 281 spośród ocenianych 528 pacjentów z makroregionu południowo-zachodniego Polski, hospitalizowanych w oddziale Nefrologii Pediatricznej USK we Wrocławiu z rozpoznaniem kamicy moczowej w 8 letnim przedziale czasowym obejmującym lata 2011-2019. Wyeliminowano pacjentów powtórnie hospitalizowanych i nie posiadających pełnej dokumentacji laboratoryjnej. Ostatecznie wyłoniono 281 pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy, w tym 161 z potwierdzonym konkretnym (KUM) i 120 pacjentów ze stanem zagrożenia kamiczego (SZK). U wszystkich analizowano dane z wywiadu, w tym obecność wad układu moczowego i nawrotów zakażeń oraz obraz kliniczny a także wydalanie dobowe kreatyniny, wapnia, fosforu, magnezu, kwasu moczowego w przeliczeniu na masę ciała pacjenta, a w przypadku kwasu szczawiowego na powierzchnię ciała, oraz wskaźników Ca/kreatynina i P/kreatynina w moczu. Ponadto analizowano wartości stężenia mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego,

sodu, potasu, wapnia, fosfatazy alkalicznej, parathormonu i wit. D3 we krwi . Badania uwzględniają także analizę powyższych parametrów z uwzględnieniem przedziałów wiekowych badanej populacji w tym 0-1 lat, 1-4 lata, 4-12 lat, 12-18 lat. Uzyskane wyniki poddano analizie porównawczej i testowania szeregu hipotez w celu określenia czy występują statystyczne różnice pomiędzy pacjentami z KUM i SZK, a także między podgrupami wiekowymi w tym z uwzględnieniem płci, z użyciem testów klasycznych m.in. testu T-studenta, Anova , Shapiro-Wilka oraz testów korelacji Pearsona i Spearmana. Ponadto do oceny czynników ryzyka kamicy układu moczowego zastosowano innowacyjną metodę statystyczną w oparciu o algorytm XGBoost, której zasadę Autor szczegółowo opisuje . Na wykorzystanie wyników uzyskanych z archiwalnej dokumentacji medycznej pacjentów Doktorant uzyskał pozytywną ocenę Komisji Bioetycznej.

Wyniki badań przedstawione zostały w postaci 12 tabel i 24 rycin wraz z opisową interpretacją umieszczonych w nich danych. Do najważniejszych Doktorant zalicza w grupie dzieci z KUM dodatnie korelacje pomiędzy dobowym wydalaniem fosforu a dobowym wydalaniem kwasu szczawowego i wskaźnikiem P/kreatynina a wydalaniem dobowym magnezu oraz ujemne między wiekiem pacjenta a wskaźnikiem P/kreatynina, stężeniem fosforu we krwi i dobowym wydalaniem kwasu moczowego . W grupie dzieci z SZK (czynniki zagrożenia kamiczego przeanalizowano tylko u dzieci od 1-18rz. wyłączając niemowlęta z uwagi na małą liczebność grupy) wykryto dodatnie zależności pomiędzy wydalaniem dobowym z moczem fosforu a dobowym wydalaniem kwasu szczawowego i magnezu oraz wskaźnikiem P/kreatynina, zaś ujemne pomiędzy wiekiem pacjenta a wydalaniem dobowym kwasu moczowego, stężeniem fosforu we krwi i wskaźnikiem P/kreatynina. W grupie niemowląt z KUM stwierdzono w 80% przypadków hiperkalcierię , u 64,3% hiperoksalurię i u 53,3% hiperurikozurię, podczas gdy hipomagnezuria była obecna tylko u 14,3% dzieci. Dalsza analiza wykonana z użyciem algorytmu XGBoost wykazała, że u dzieci z KUM największe znaczenie ma wysoka: kalcemia, stężenie jonów wapnia w dobowym moczu , osoczone poziomy wit.D3 i wskaźnik Ca/kreatynina. W zakresie gospodarki fosforanowej algorytm ten znalazł powiązania niższych średnich wartości fosfatemii i dobowego wydalania jonów fosforu u dzieci z KUM, a wyższe w SZK. Przeprowadzona analiza retrospektywna wykazała, że u niemowląt z KUM dominowała hiperkalcjuria, w mniejszym stopniu hiperoksaluria i dodatni wywiad kamiczy w rodzinie. U dzieci w przedziale wiekowym 1-4 najistotniejszymi czynnikami prokamiczymi były hiperurikozuria i hiperoksaluria a także nawracające zakażenia układu moczowego zaś u dzieci w wieku 4-12 lat hiperoksaluria. W tej grupie wiekowej wyznacznikami SZK były hiperurikozuria i obciążenie kamicze w rodzinie . U dzieci starszych 12-18 letnich znaczenie miała zwłaszcza hipomagnezuria oraz dodatni wywiad rodzinny. Ostatecznie Autor jako najistotniejsze diagnostycznie czynniki prokamicze uznał stężenie jonów wapnia, fosforu i wit.D3 we krwi oraz dobowe wydalanie wapnia i fosforu z moczem.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wysunął 9 wniosków, z których za najważniejsze uważam 1-4 i 9. W tych wnioskach Autor precyzuje rolę najistotniejszych czynników litogennych, wskazując hiperkalciurię u niemowląt (wn.4), hiperurikozurię u dzieci w wieku 1-4 lat (wn.1), zaburzenia metaboliczne pod postacią hiperoksalurii i hipomagnezurii u 4-12 latków (wn.2) oraz hipomagnezurię i dodatni wywiad rodzinny w kierunku kamicy u nastolatków (wn.3). We wniosku nr 9 Doktorant podaje za najważniejszy predyktor rozwoju kamicy układu moczowego w badanej populacji według algorytmu XGBoost kalcemię, równocześnie sugerując konieczność dalszych badań na większej populacji z użyciem tej metody badawczej. Wydaje się, że określenie kalcemia jest zbyt ogólne.

Swoje dociekania Doktorant omawia w rozdziale „Dyskusja”, analizując uzyskane wyniki umiejętnie konfrontując je z danymi piśmiennictwa. Na początku dyskutuje niejednoznaczność w piśmiennictwie a stwierdzoną w pracy własnej możliwość występowania sezonowości KUM i zróżnicowanej w piśmiennictwie zależności od płci. Omawia brak stwierdzonego w swoich badaniach wpływu chorób cywilizacyjnych w tym otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego na stan zagrożenia kamicy na tle bardzo niejednoznacznych danych polskich i światowych. Konfrontuje swoje ujemne wyniki badań nad znaczeniem występowania wad i nawracających zakażeń w drogach moczowych w powstawaniu KUM z danymi innych autorów. Podkreśla znaczenie dodatniego wywiadu kamiczego w rodzinie. Szeroko omawia uzyskane w materiale własnym wyniki parametrów metabolicznych u dzieci z kamicy moczową podkreślając, że proces etiopatogenezy KUM nadal nie został w pełni poznany a doniesienia naukowe dotyczące różnych kulturowo i etnicznie dzieci żyjących w odmiennych środowiskach wskazują na złożoność patogenezy kamicy układu moczowego oraz mnogość czynników wpływających na jej rozwój. Autor zauważa, że jego badania potwierdzają te obserwacje.

Dyskusja prowadzona jest profesjonalnie z dużą znajomością rzeczy i napisana, podobnie jak cała praca, bardzo przejrzyście. Zwraca uwagę ładny język i krótkie, dobrze sformułowane zdania. Autor zachował ostrożny tok rozumowania i wyciągnął poprawne wnioski, które odpowiadają postawionym celom.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska chociaż ma charakter badań retrospektywnych jest ambitna w założeniach i bardzo rzetelna w wykonaniu. Zwraca uwagę dokładne opracowanie statystyczne wyników badań a zwłaszcza użycie nowatorskiej metody statystycznej w oparciu o algorytm XGBoost dla oceny czynników ryzyka kamicy układu moczowego. Test ten oparty o metodę uczenia maszynowego, ma prowadzić m.in. do zdobywania wiedzy poprzez interakcje poszczególnych danych z otoczeniem. Wydaje się więc być adekwatny do celów założonych przez Autora. Doktorant wykazał dużą znajomość przedmiotu, umiejętność interpretacji wyników i wyciągania wniosków oraz poprawnego korzystania z bibliografii. Nie utrzymał się jednak pewnych nieścisłości w załączonym

piśmiennictwie, które w większości anglojęzyczne i z ostatniego 10.letnia , umieszczone wg kolejności cytowań , czerpane było ze stron internetowych. Jednak 16 pozycji dostępnych fizycznie nie zawiera stron, a w 1 pozycji (148) brak jest tytułu czasopisma. Praca została napisana w sposób dojrzały i kompetentny, posiada ładną szatę graficzną i dużą estetykę całości, zachęcając czytającego do lektury. Jedyne moja uwaga jako recenzenta dotyczy braku rozdziału „Podsumowanie wyników”, co znacznie ułatwiłoby czytającemu poruszanie się w natłoku uzyskanych danych. Nie umniejsza to w żaden sposób wartości pracy, gdyż nie jest to element wymagany. Zawarte w pracy treści wnoszą nowe elementy poznawcze nie do końca poznanej etiologii litogenezy u dzieci . Treści te posiadają także walory praktyczne. Sugerują bowiem możliwość wykorzystania niektórych uzyskanych wyników do interpretacji zaburzeń metabolicznych u indywidualnych pacjentów z kamicą układu moczowego i zagrożeniem kamiczym.

Po zapoznaniu się z całością pracy , na podstawie przedstawionej powyżej oceny stwierdzam, że praca lek. Krystiana Krzemianowskiego spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz. U. Nr 65,poz.595,z późn. zm.) i z przyjemnością wnioskuję o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. Maria Małgorzata Zajązkowska