

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski



Krzystian Krzemianowski

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

Rozprawa doktorska

Promotor

dr hab. n. med. Dorota Polak-Jonkisz prof. nadzw.

Wrocław 2019

„Bardzo wiele książek należy przeczytać po to, aby sobie uświadomić, jak mało się wie”.

Mikołaj Gogol

*Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi – **dr hab. n. med. Dorota Polak-Jonkisz prof. nadzw.**
za daną szansę oraz nieocenioną pomoc*

oraz

Rodzinie i najbliższym
za wsparcie i wyrozumiałość.

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów użytych w pracy

1. WSTĘP – KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO	6
1.1 Epidemiologia	7
1.2 Etiopatogeneza	9
1.3 Współchorobowość.....	18
1.4 Obraz kliniczny – wybrane zagadnienia	20
1.5 Postępowanie diagnostyczne – wybrane zagadnienia	21
1.6 Postępowanie terapeutyczne – wybrane zagadnienia	22
1.7 Powikłania – wybrane zagadnienia	26
2. CELE PRACY.....	27
3. MATERIAŁ I METODYKA PRACY.....	28
3.1 Materiał.....	28
3.2 Metodyka.....	29
3.3 Klasyczna analiza statystyczna.....	31
3.4 Ocena czynników ryzyka kamicy układu moczowego w oparciu o algorytm XGBoost – innowacyjna metoda statystyczna	32
3.5 Komisja bioetyczna	37
4. WYNIKI	38
5. DYSKUSJA.....	67
6. OGRANICZENIA PRACY	86
7. WNIOSKI	87
8. STRESZCZENIE	88
9. SUMMARY.....	92
10. SPIS TABEL.....	96
11. SPIS RYCIN.....	97
12. BIBLIOGRAFIA	98

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

- AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury)
- BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- CaOx – szczawian wapnia (ang. calcium oxalate)
- DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus)
- DZM – dobowy zbiórka moczu
- ESWL – pozaustrojowa litotrypsja (ang. extracorporeal shockwave lithotripsy)
- FA – fosfataza alkaliczna
- HC – hiperkalcuria (ang. hypercalciuria)
- HF – hiperfosfaturia
- HK – hiperksantynuria
- HM – hipomagnezuria
- HO – hiperoksaluria
- HU – hiperurykozuria
- IBW – idealna masa ciała (ang. ideal body weight)
- i. v. – dożylnie
- KID – baza danych hospitalizowanych dzieci (ang. Kids' Inpatient Database)
- KUM – kamica układu moczowego
- Kr – kreatynina
- KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek
- mc. – masa ciała
- m.in. – między innymi
- np. – na przykład
- NT – nadciśnienie tętnicze
- OPM – odpływ pęcherzowo – moczowodowy
- PChN – przewlekła choroba nerek
- PCNL – przezskórna nefrolitotrypsja (ang. percutaneous nephrolithotomy)
- PHIS – system informacji zdrowia dzieci (ang. Pediatric Health Information System)
- p. o. – doustnie
- PP – przewód pokarmowy
- PTH – parathormon

RTG – rentgen

r. ż. – rok życia

SNN – schyłkowa niewydolność nerek

SZK – stan zagrożenia kamicą

TG – trójglicerydy

Tj. – to jest

TK – tomografia komputerowa

Ua – kwas moczowy

UKM – układ kielichowo miedniczkowy

URSL – ureterolitotrypsja (ang. ureterolithotripsy)

USA – Stany Zjednoczone Ameryki

USG – ultrasonografia

USK – Uniwersytecki Szpital Kliniczny

WHR – stosunek obwodu talii do bioder (ang. waist – hip ratio)

wsp. – współpracownicy

ww. – wyżej wymieniony

ZUM – zakażenie układu moczowego

1. WSTĘP – KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Kamica układu moczowego (KUM) stanowi istotny problemem zdrowotny zaliczany do chorób cywilizacyjnych. Częstotliwość występowania KUM wyraźnie wzrosła w ciągu ostatnich lat we wszystkich grupach wiekowych pacjentów pomimo wysiłków podejmowanych w celu jej zapobiegania, diagnostyki i leczenia. W przebiegu KUM dochodzi do formowania się złoju/złogów, głównie w układzie kielichowo – miedniczkowym nerek. Utworzone konkrementy mogą przemieszczać się wzdłuż dróg moczowych i lokalizować w miedniczce nerkowej, moczowodzie, w pęcherzu moczowym czy w cewce moczowej. Ze względu na złożony proces krystalizacji i udziału w nim różnych czynników prokamiczych, złogi mają heterogenny skład chemiczny. Najczęściej, tj. w około 70 – 80%, występują konkrementy zbudowane ze szczawianu wapnia (CaOx), kolejno w 10 – 15% z kwasu moczowego, w 5 – 7% z fosforanu amonowo – magnezowego (struwitu), w 4 – 6% z apatyty węglanowego natomiast inne stanowią ok. 1%¹. Zwraca uwagę fakt, że skład chemiczny złoju jest niejednorodny w różnych krajach na świecie, na co w istotnej mierze wpływają odmienne warunki sprzyjające rozwojowi kamicy. W populacji pediatrycznej w Wielkiej Brytanii złogi szczawianowo – wapniowe i fosforanowo – wapniowe stanowią tylko 50%, podczas gdy w Indiach aż 90%^{2,3}. W przypadku kamicy struwitowej rozkład procentowy wynosi odpowiednio w Wielkiej Brytanii – 29%, podczas gdy w Chinach jedynie 2%^{2,4}.

Do czynników ryzyka wystąpienia KUM zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci, należą m.in. wiek, płeć, obciążony wywiad rodzinny, wady układu moczowego, przyjmowanie leki, choroby współtowarzyszące czy nawyki żywieniowe. Wielu badaczy wskazuje hiperkalcurię (HC), jako dominujący czynnik etiologiczny kamicy. Analiza retrospektywna z roku 2017, przeprowadzona w populacji pediatrycznej przez zespół Marka Bevilla, rzuciła świeże światło na współczesne przyczyny kamicy układu moczowego w tej grupie chorych⁵. Badacze ci stwierdzili niski odsetek chorób genetycznych czy ogólnoustrojowych odpowiedzialnych za formowanie się złogów, a zdecydowanie większy udział innych czynników sprawczych, w tym głównie małej dobowej objętości wydalanego moczu. Z kolei Weigert i Hoppe w publikacji również z 2017 r. przytaczają analizę naukową zespołu Sandry Habbig według, której w ok. 80% przyczyna KUM u dzieci tkwi w zaburzeniach metabolicznych⁶. Panel czynników prokamiczych wydaje się ciągle rozszerzać i to nie tylko o elementy nieprawidłowych nawyków żywieniowych czy nieodpowiedniej diety (duża zawartość soli, produkty bogato białkowe pochodzenia zwierzęcego, fastfoodowe menu). Również zanieczyszczenie środowiska, niska aktywność fizyczna oraz

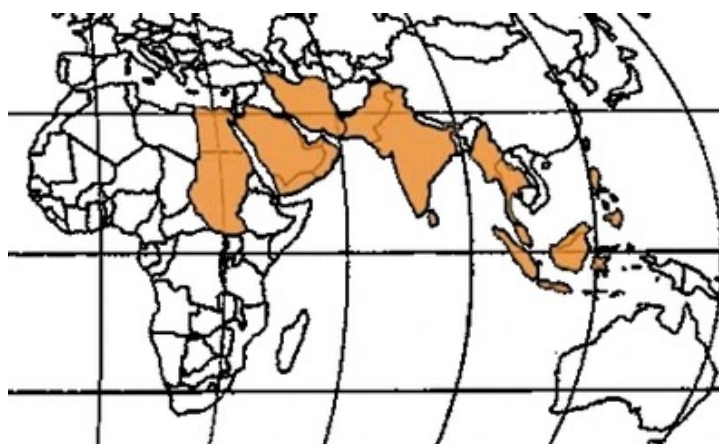
niekontrolowana podaż preparatów wielowitaminowych bądź suplementów diety wydają się odgrywać istotną rolę w rozwoju tego schorzenia.

Obecność już samych złogów w drogach moczowych, jak również zaburzeń metabolicznych sprzyjających KUM nie pozostają jednak bez znaczenia dla całego organizmu, szczególnie u dzieci. Powikłania tej choroby mogą mieć charakter miejscowy związany z lokalizacją złogu, ale w większości przypadków dochodzi do zmian ogólnoustrojowych. Kamicy współtowarzyszy wiele schorzeń m.in. nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca oraz nawracające zakażenia dróg moczowych. Chociaż nie ustalono ostatecznie związku przyczynowo – skutkowego między nimi to jednak zapobieganie jednej z tych patologii może wpływać na występowanie innych, tworząc sprzężenie zwrotne dodatnie.

1.1 Epidemiologia

W ostatnich dekadach obserwuje się tendencję wzrostową zachorowalności na KUM zarówno w populacji dorosłej, jak i pediatrycznej, o czym świadczą liczne doniesienia naukowe^{7,8}. Według G. Tasiań i wsp. u dorosłych pacjentów jest to niemal 70% wzrost występowania w ostatnich 20 latach⁹. Natomiast u dzieci zachorowalność wzrasta 6 – 10% rocznie⁹. W 2008 roku zanotowano w populacji pediatrycznej blisko 3-krotny wzrost zachorowalności tj. 57:100000 przypadków w porównaniu do 18,4:100000 w 1999 roku⁷. Z kolei analiza przeprowadzona w nowojorskim szpitalu pediatrycznym (Schneider Children's Hospital) wskazuje na zdecydowanie większą dynamikę – bo aż 5-krotny wzrost na przestrzeni dekady⁸.

Fakty epidemiologiczne wskazują na od 1% do 20% częstości jej występowania w populacji ogólnej, z czego największy odsetek stanowią pacjenci w wieku 20 – 40 lat¹⁰. Miejsce zamieszkania, klimat oraz rasa to kolejne determinanty wpływające na częstość występowania KUM. Biorąc pod uwagę miejsce zamieszkania, dane te są zróżnicowane i wynoszą odpowiednio: Ameryka Północna 13 – 15%, Europa 5 – 9%, Azja 1 – 5% z wyjątkiem Arabii Saudyjskiej, gdzie wartość ta szacowana jest na ok. 20%¹¹. Ciekawą zależność zauważono w USA, w stanach bardziej wysuniętych na południe odnotowano znacznie więcej przypadków KUM¹². Prawdopodobnie jest to związane z wyższymi temperaturami otoczenia, które mogą prowadzić m.in. do odwodnienia organizmu, a w konsekwencji do zagęszczenia moczu. M. Lopez i wsp. nazwali ten obszar „North American stone belt”¹¹. Natomiast North African – Asian „pas kamicy” cechuje się odmiennymi czynnikami prokamicznymi (m.in. nawyki żywieniowe, bliskie pokrewieństwo w grupach etnicznych).



Ryc. 1. North African – Asian kamiczy pas rozciągający się od Sudanu po Filipiny¹¹.

Różnice w epidemiologii KUM można również zauważyć przy podziale ze względu na płeć chorego. Historyczne badania wskazywały dominację mężczyzn w stosunku 3:1 do kobiet. Jednak w ostatnich dziesięcioleciach zachorowalność u kobiet znacząco wzrosła¹³. Obserwacje naukowe z Północnej Karoliny, przedstawione przez C. Scales i wsp. pokazują zmianę tych proporcji z 1,7:1 (1997 r.) do 1,3:1 (2002 r.), co autorzy wiążą przede wszystkim z transformacją stylu życia¹⁴.

Epidemiologia KUM jest zróżnicowana także wśród ras. K. Stamatelou i wsp. przeanalizowali pod tym kątem dane ponad 30 tysięcy pacjentów z przełomu lat 80 i 90 w USA¹⁵. Zauważyli następującą zachorowalność dla ras: kaukaska na poziomie 5,9%, Amerykanie meksykańskiego pochodzenia 2,6% oraz Afroamerykanie 1,7%. Zdaniem tego zespołu styl życia jest prawdopodobną przyczyną takiego kształtowania się zachorowalności na KUM¹⁵.

Na podstawie badań przeprowadzonych w USA szacuje się, że zapadalność na KUM u dzieci jest 10 – krotnie mniejsza niż w populacji chorych dorosłych¹⁶. Historyczne obserwacje z lat 80 XX wieku pokazują, iż od 1:1000 do 1:7500 przyjęć do szpitala pediatrycznego w USA związanych było właśnie z KUM¹⁶. Podobnie jak u dorosłych również u dzieci widoczne jest zróżnicowanie w zależności od płci. Amerykańskie raporty epidemiologiczne podają, że w grupie pacjentów do 10 lat dominują chłopcy, natomiast powyżej 10 roku życia dziewczynki¹⁷.

Brak jest niestety aktualnych danych epidemiologicznych występowania KUM w europejskiej i w tym polskiej populacji pediatrycznej. Schorzenie to wykrywane jest przede wszystkim u dzieci w wieku szkolnym. Warto zwrócić uwagę na pracę z Polski, autorstwa A. Wachnickiej-Bąk i wsp., według których około 20% populacji pediatrycznej z KUM stanowią dzieci do 2 roku życia¹⁸. Prawdopodobnie są to dane znacznie zaniżone z powodu bezobjawowego lub niecharakterystycznego przebiegu choroby w tej grupie wiekowej

pacjentów. Z kolei doświadczenia Oddziału Nefrologii Dzieci z Zabrze, opublikowane w 2017 roku wykazały, że 1.9% liczby wszystkich hospitalizacji stanowiły dzieci z KUM, z czego 44.1% poniżej 10 r. ż.¹⁹

1.2 Etiopatogeneza

Dokładny patomechanizm KUM nie tylko że nie jest w pełni poznany, ale i jest różny dla poszczególnych czynników etiologicznych. Podejmowane są liczne próby wyjaśnienia patofizjologii litogenezy, niemniej jednak wysuwane hipotezy nie tłumaczą wyczerpująco zjawiska formowania się konkrementów w układzie moczowym. Jedna z hipotez mówi o zewnątrzkomórkowym tworzeniu i agregacji złogów (w cewkach nerkowych). Według kolejnej krystalizacja zachodzi natomiast w komórkach tkanki śródmiąższowej i/lub nabłonka dróg moczowych, a uformowany złóg jest wydalany do cewek nerkowych lub do dróg moczowych²⁰.

Pierwszym badaczem, który zwrócił uwagę na złożoność patogenezy KUM, był Alexander Randall²¹. Próbował on zerwać z przekonaniem, że jest to „*tylko problem chirurgiczny*”, ale jednak objaw głębiej leżących zaburzeń metabolicznych organizmu. Podczas sekcji nerek A. Randall zwrócił uwagę na powtarzające się zmiany na szczycie brodawk nerkowych, które po dokładniejszej analizie okazały się złogami fosforanu wapnia. U części analizowanych wówczas nerek nad wspomnianymi zmianami znajdował się uszkodzony nabłonek. Zaistniała sytuacja, zdaniem Randall A., sprzyjała więc kontaktowi fosforanu wapnia z moczem, stanowiąc jądro krystalizacji dla tworzącego się kamienia CaOx²¹.

W późniejszych latach kolejni badacze „dopisywali” kolejne elementy patogenezy KUM. W latach 80 XX wieku David Bushinsky stwierdził wzrost wiązania fosforanów wapnia przez błony komórkowe u pacjentów z KUM²⁰. Kilka lat później György Reusz zauważył mniejszą aktywność ATP–azy sodowo-potasowej u osób z HC, co w konsekwencji upośledza wymianę wapnia na sód w cewkach dalszych nerek, sprzyjając procesom krystalizacji²⁰.

W populacji pediatrycznej przyczyny KUM są w pewnej mierze inne niż u dorosłych. Według R. Cowarda i wsp. kamica u dzieci w około 40 – 50% ma związek z zaburzeniami metabolicznymi, do których głównie należą: hiperkalcuria, hiperoksaluria, hipocytraturia, hiperurykozuria oraz hipomagnezuria². Natomiast w 30% jest ona związana z infekcjami w zakresie dróg moczowych. Inną ważną grupą czynników determinujących, w pewnym

stopniu, kamice są wady układu moczowego szczególnie te, które utrudniają odpływ moczu. Według F. Baştuğ i wsp. są one obecne u 8 – 32% dzieci cierpiących na kamice²².

Niezależnie od pierwotnego czynnika sprawczego litogenezie sprzyja przesycenie moczu daną substancją. Pomimo że analiza moczu dostarcza wielu informacji i weryfikuje zaburzenia metaboliczne, nie jest jednak odzwierciedleniem procesów toczących się bezpośrednio w nerkach.

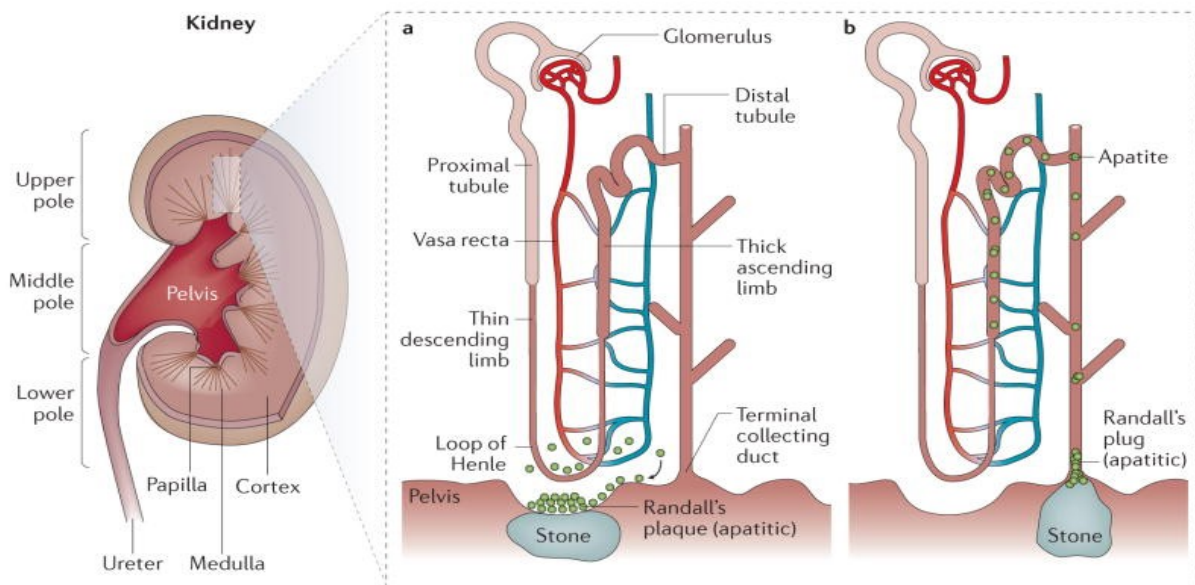
Wspomniany stan przesycenia moczu daną substancją występuje m.in. przy przewadze promotorów nad inhibitorami krystalizacji oraz przy odpowiednim pH moczu w niektórych zaburzeniach metabolicznych. W tabeli nr 1 przedstawiono najważniejsze czynniki sprzyjające i hamujące proces krystalizacji według Coward R. i wsp.²

Czynniki sprzyjające krystalizacji – promotory	Czynniki hamujące krystalizację – inhibitory
Wapń	magnez
Kwas moczowy	cytryniany
szczawiany	pirofosforany
fosforany	Uromodulina – białko Tamm-Horsfalla
pH – alkaliczne lub kwaśne	nefrokalcyna
zakażenia	osteopontyna
nanobakterie	glikozaminoglikany

Tab. 1. Najważniejsze czynniki sprzyjające i hamujące krystalizację w moczu wg Coward i wsp.²

W chwili przekroczenia iloczynu rozpuszczalności zjonizowane cząsteczki rozpuszczalne (np. wapń i szczawian) samorzutnie łączą się w jedną nierozpuszczalną substancję (szczawian wapnia). Wówczas w procesie nukleacji (zarodkowania) wytrąca się jądro kondensacji. Występują dwa typy zarodkowania: pierwsza – homogeniczna, w której dochodzi do spontanicznej krystalizacji oraz heterogeniczna, ułatwiona, ponieważ zachodzi na już istniejących cząsteczkach (ciało obce, promotory krystalizacji). Kolejnym krokiem do powstania kamienia jest proces agregacji, czyli wzrost złoгу w wyniku dołączania się dalszych cząsteczek albo innych jąder krystalizacji do siebie, tworząc agregat. Wyżej wymienione procesy wymagają czasu, podczas którego nie może dojść do ich wydalania z moczem. Jest to możliwe przez zatrzymanie się kamienia w drogach moczowych – zjawiska retencji. Dochodzi do tego na kilka sposobów, pierwszym z nich jest tzw. płytka Randalla (ryc. 2a), która powstaje z fosforanu wapnia, by następnie wnikać do tkanki śródmiąższowej i odłożyć się podnabłonkowo w brodawce nerkowej^{21,23,24}. W 2014 roku Khan S. i Canales B. przestawili swoją teorię, zgodnie z którą czynniki takie jak:

nieprawidłowy skład moczu, uszkodzenie nerki w przebiegu różnych procesów, a nawet proces starzenia się prowadzą do transformacji komórek nabłonka w komórki podobne do osteoblastów²⁵. Skutkuje to wzrostem produkcji białek specyficznych dla kości (np. osteopontyna), redukcji inhibitorów krystalizacji i powstania pęcherzyków w macierzy, ułatwiających zarodkowanie fosforanu wapnia. Nukleacja postępuje przez przyłączanie się kolejnych jąder krystalizacji oraz ich wzrost do momentu osiągnięcia nabłonka brodawki nerkowej. Pod wpływem enzymów lub mechanicznego uszkodzenia dochodzi do ekspozycji płytki Randalla do światła miedniczki nerkowej i w sprzyjających warunkach (niskie pH, przesycaenia CaOx, niedobór inhibitorów) przyłączania cząsteczek szczawianu wapnia i powstania kamieni²⁵.

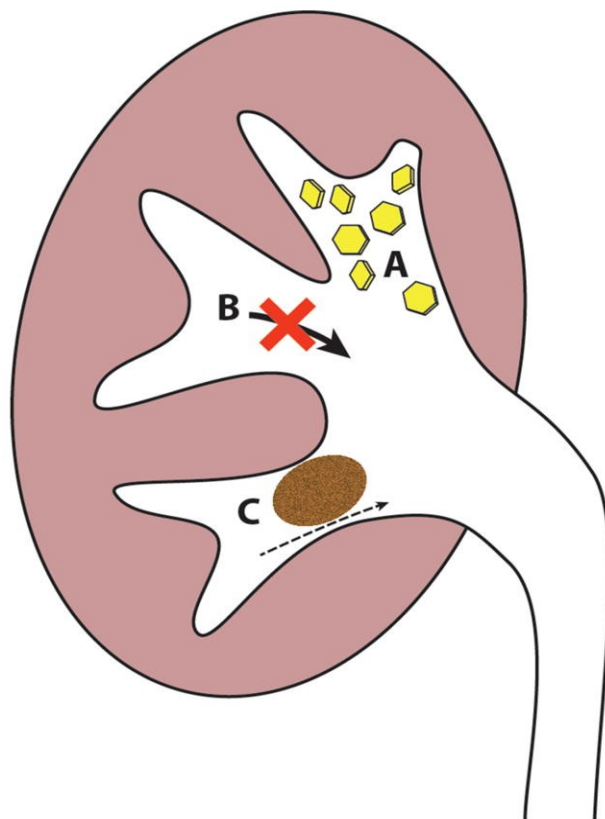


Ryc.2 Możliwe patomechanizmy krystalizacji złogów: a – na płytce Randalla, b – w konsekwencji zablokowania się tzw. korków Randalla²⁶.

Drugi mechanizm krystalizacji złogów odbywa się w cewkach nerkowych w wyniku zablokowania się tzw. korków Randalla (ryc. 2b), a następnie odkładaniu się na nich CaOx²⁷. Proces ten występuje jedynie w sytuacji znacznego przesycaenia moczu, co umożliwia szybki wzrost kamienia, np. pierwotna nadczynność przytarczyc, cystynuria, hiperoksaluria, kwasica cewkowa dystalna.

Trzeci możliwa droga krystalizacji złogów dotyczy pierwotnego tworzenia się kamieni w układzie kielichowo – miedniczkowym (UKM) bez przyczepiania się do tkanki

nerkowej. Według J. Williams i wsp. są trzy prawdopodobne mechanizmy tego zjawiska²⁸. Zdaniem tych badaczy formowaniu się złożeń w UKM sprzyja szybka krystalizacja wraz ze wzrostem kryształu do rozmiarów uniemożliwiających wydalenie, upośledzona perystaltyka kielichowo – miedniczkowa oraz zablokowany odpływ przez kamień z wyższych partii nerek (ryc. 3).



Ryc. 3 Hipotezy tworzenia się złożeń bez przylegania do tkanki nerkowej w UKM: A – szybka krystalizacja i wzrost kryształu do rozmiaru uniemożliwiającego wydalenie, B – upośledzona perystaltyka kielichowo miedniczkowa, C – zablokowany odpływ przez kamień z wyższych partii nerkowych²⁸.

Inhibitory

W warunkach fizjologicznych w moczu występują substancje lub cząsteczki hamujące krystalizację zwane inhibitorami (przykładowe wymieniono w tabeli nr 1). Mogą one oddziaływać na każdy etap litogenezy, blokując przesylenie moczu, zarodkowanie, agregację czy nawet wzrost złożeń. Jednym z najpowszechniejszych, a zarazem ważniejszych inhibitorów jest jon Mg^{2+} , spowalniający powstawanie kamieni $CaOx$ poprzez tworzenie lepiej rozpuszczalnego kompleksu – szczawianu magnezu. Hipomagnezuria (HM) występuje przy wydalaniu z moczem poniżej 1,8 mg/kg/24h (normy laboratoryjne USK

Wrocław). Hipocytraturia (czyli wydalanie z moczem $<320 \text{ mg}/1,73\text{m}^2/24\text{h}^{20}$) występuje u ponad 50% osób z KUM i oprócz postaci idiopatycznej może być spowodowana przyjmowaniem leków (np. tiazidy, acetazolamid), hipokaliemią, zakażeniem układu moczowego.

Linda Massey zauważyła, że cytryniany zmniejszają powstawanie złogów CaOx przez wzmacnianie działania jonów magnezu oraz przez hamowanie krystalizacji fosforanu wapnia²⁹. Natomiast w obserwacjach z 2016 roku Velásquez – Forero F. zastosował normę bez względu na masę ciała - $<50 \text{ mg}/24\text{h}$, obserwując hipomagnezurię w powiązaniu z hipocytraturią u 43% badanych dzieci³⁰. Podobne działanie do ww. wykazują pirofosforany, zmniejszając dodatkowo wchłanianie jonów wapnia w jelitach.

Oprócz związków nieorganicznych wśród inhibitorów wyróżniamy również związki organiczne produkowane przez nabłonek dróg moczowych, np. uropontyna, nefrokalcyna, glikozaminoglikany, białko Tamm-Horsfalla. Ten rodzaj inhibitorów hamuje głównie litogenezę złogów CaOx³¹.

Powyższe substancje niezbędne są do fizjologicznego procesu wydalania małych kryształów z moczem. Z tego powodu zdaniem Alelign T. i wsp. u osób cierpiących na KUM można podejrzewać nieprawidłową ilość i/lub działanie inhibitorów w moczu²³.

Promotory i czynniki sprzyjające krystalizacji

Antagonistycznie do inhibitorów działają promotory, które ułatwiają przesycenie moczu oraz sam proces litogenezy. Należą do nich głównie substancje ulegające krystalizacji (wapń, kwas moczowy, szczawiany). Sheng X. i wsp. zauważyli, że o charakterze substancji (nasila czy hamuje litogenezę) nie decyduje tylko jej rodzaj, ale również stopień jej uwodnienia³². W złogach, badanych przez ten zespół autorów, przeważał jednowodny szczawian wapnia (wewelit), podczas gdy osoby zdrowe wydalają małe kryształy w postaci dwuwodnej (wedelit). Jednak niektóre związki mogą mieć dwojaki charakter. Przykładem jest białko Tamm-Horsfalla, będące inhibitorem agregacji i jednocześnie promotorem nukleacji²⁴. Według Shiekh F. i wsp. rolę promotorów pełnią również nanobakterie, które występują w kamieniach i są zdolne prawdopodobnie do wytwarzania fosforanu wapnia³³. Proces litogenezy oprócz ww. promotorów promują również inne czynniki: pH moczu, przesycenie moczu czy predyspozycje genetyczne.

Odczyn moczu

Prawidłowy odczyn moczu waha się między 5 – 7,4 i ma on głównie znaczenie w dwóch metabolicznych mechanizmach litogenezy¹. W kwaśnym środowisku łatwo wytrąca

się kwas moczowy (nawet przy prawidłowym jego wydalaniu), a jego rozpuszczalność przy pH = 5 wynosi ok. 13 krotnie mniej niż przy pH = 7³⁴. Zaobserwowano, że 64,9% kamicy moczowej występuje u pacjentów z moczem o pH < 5,5³⁴. Kwaśny odczyn może być wynikiem m.in. zaburzeniami amoniogenezy, przewlekłymi biegunkami, długotrwałym wysiłkiem fizycznym, dietą obfitującą w białko zwierzęce bądź źle kontrolowaną cukrzycą. Z kolei alkaliczny mocz sprzyja wytrąceniu się fosforanów. Na przykładzie fosforanu wapnia widać ponad 40 krotny spadek jego rozpuszczalności między pH 5 a 7²⁰. W tym samym badaniu zauważono, że 66,1% kamieni z fosforanu wapnia występowała przy pH > 6³⁴. Zasadowy odczyn może wynikać z kwasicy cewkowej dalszej, z diety alkalizującej – warzywno – owocowej lub bogatej w produkty mleczne oraz zakażeń układu moczowego bakteriami ureazo – dodatnimi (np. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Ureaplasma*, ale również niektóre szczepy *E. coli*). Przy pH > 7,2 dochodzi do wytrącenia się złogów fosforanowo – magnezowo – amonowych (struwitowych), które występują głównie u dzieci do 5 roku życia, choć w publikacji Bednorz R. i wsp. przedstawiono ten typ kamicy u pacjentów w wieku 11 miesięcy oraz 12 i 18 lat^{20,35}. Grases F. i wsp. wykazali, że ponad 50% kamieni infekcyjnych występowało właśnie przy pH moczu > 6³⁶.

Ciężar właściwy moczu

Kolejnym ważnym czynnikiem sprzyjającym krystalizacji jest poziom stężenie substancji w danym środowisku, który zwiększa się przy mniejszej ilości rozpuszczalnika (mocz). Ma to szczególnie miejsce w wyniku niedostatecznej podaży płynów w porównaniu do zapotrzebowania. Zdaniem Sikora P. mocz można uznać za roztwór o potencjale krystalizacyjnym³⁷. Na ciężar gatunkowy moczu w warunkach fizjologicznych największy wpływ ma zawartość chlorku sodu i mocznika, w dalszej kolejności elektrolity, kreatynina, kwas moczowy. Wysokość ciężaru właściwego moczu waha się w ciągu doby. Zakres wartości referencyjnych dla tego parametru zwykle mieści się w granicach 1.012-1.025 g/l, choć jest zależny m.in. od wieku dziecka i norm laboratoryjnych. Zdaniem polskich badaczy Majda A. i Moczulski D. optymalny ciężar gatunkowy moczu dla pacjentów z kamicą dróg moczowych to 1.011-1.015 g/l³⁸. Naqvi S. i wsp. podjęli próbę analizy ciężarów gatunkowych moczu ponad 2,5 tysiąca dzieci z KUM przyjętych do palestyńskiego szpitala³⁹. U 48% pacjentów odnotowano jego przekroczoną normę, tj. 1.020 g/l. Zdaniem autorów wynik taki wiąże się z niedostatecznym nawadnianiem organizmu, niemniej jednak należy również zwrócić uwagę na zastosowaną przez tych autorów niższą wartość dla tego parametru. W obserwacjach zespołu Alon U. w badaniu

prospektywnym zwrócono uwagę, że kontrolny ciężar gatunkowy moczu nie zmienił się u dzieci z kamicą układu moczowego pomimo zaleceń większej podaży płynów⁴⁰.

Hiperkalcuria

Hiperkalcuria (HC; wydalanie z moczem > 4 mg/kg/doba) jest uważana za najczęstszą przyczynę metaboliczną tworzenia się złożeń w drogach moczowych. Głównie występuje ona wtórnie do: pierwotnej nadczynności przytarczyc, chorób ziarniniakowych, nowotworów, kwasicy cewkowej^{41,42}. U dzieci najczęściej występuje postać idiopatyczna³⁵, która uważana jest za wieloczynnikową chorobę o występowaniu rodzinnym – do 50% pacjentów ma dodatni wywiad rodzinny⁴². W latach 80 XX wieku Pak C. podzielił HC na: absorpcyjną – związaną z nadmiernym wchłanianiem wapnia w przewodzie pokarmowym (PP) – stanowi ona około 90% oraz nerkową – zbyt małe wchłanianie zwrotne w cewkach, a także na resorpcyjną – nasilona osteoliza (związana lub niezwiązana z PTH). W odmianie absorpcyjnej wyróżniamy 3 typy²⁰. Typ I – 7-dniowa dieta bezmleczna nie przynosi efektów terapeutycznych; typ II – dieta normalizuje wydalanie wapnia w moczu oraz typ III związany z upośledzeniem wchłaniania zwrotnego fosforanów w cewce bliższej. W wyniku obniżenia stężenia fosforu we krwi następuje nasilenie produkcji aktywnego metabolitu wit. D₃, co poprzez zwiększone wchłanianie w jelitach i uwalnianie wapnia z kości prowadzi do HC. Należy również zwrócić uwagę, na sytuację przedawkowania tą witaminą oraz nadwrażliwości jej receptora^{43,44}. Nie bez znaczenia jest także dieta bogatosodowa, która prowadzi do zmniejszonego wchłaniania zwrotnego sodu w kanalikach bliższych i w pośredni sposób również jonów wapnia⁴⁵.

Hiperoksaluria

Hiperoksaluria (HO; wydalanie z moczem > 50 mg/1,73m²/doba – norma laboratorium USK) stanowi większy problem medyczny niż hiperkalcuria w patogenezie KUM, gdyż nawet niski i krótkotrwały wzrost stężenia szczawianu w wydalonym moczu w większym stopniu przyczynia się do jego krystalizacji²⁰. Niemal 90% przypadków pediatrycznych związanych jest z pierwotną hiperoksalurią²⁰. Typy HO, tj. I i II warunkowane są defektami genetycznymi dziedziczonymi autosomalnie recesywnie, odpowiednio genów AGXT oraz GRHPR⁴⁶. Geny te odpowiadają za syntezę enzymów rozkładających szczawiany, których w 90% prekursorem jest kwas glioksalowy, a w ok. 10% kwas askorbinowy. Prowadzi to do wzrostu stężenia tych związków we krwi i w konsekwencji w moczu. HO jest przyczyną nawrotowości kamicy oraz może doprowadzić

do niewydolności nerek (typ I jest odpowiedzialny za 1% PChN u dzieci w Europie)⁴⁷. W 2010 roku Belostosky R. i wsp. opisali mutację genu HOGA1 odpowiedzialnego za typ III oraz stwierdzili, że kwestią czasu jest wykrycie kolejnych genów odpowiedzialnych czy współodpowiedzialnych za proces litogenezy^{46,48,49}.

U dzieci w 10% przypadków mamy do czynienia z postacią wtórną HO, związaną ze wzmożonym wchłanianiem szczawianów w przewodzie pokarmowym albo nadmiernej podaży produktów bogatych w szczawiany (u dorosłych postać dominująca). Ich ilość w typowej zachodniej diecie wynosi 80 – 120 mg/dzień, ale może ona wzrosnąć nawet do 1000 mg/dzień przy posiłkach bogatych w szpinak albo rabarbar⁵⁰. Wchłanianie szczawianów ograniczone jest do ok. 10% przez obecność magnezu i wapnia w przewodzie pokarmowym, które tworzą z nimi nierozpuszczalne kompleksy wydalone z kałem⁵¹.

Inną przyczyną HO są przewlekłe choroby, podczas których dochodzi do zaburzeń wchłaniania tłuszczu. Wolne kwasy tłuszczowe wiążąc się z magnezem i wapniem obniżają ich stężenie w jelitach, w rezultacie wzrasta pula szczawianu zdolnego do „wchłonięcia” i w konsekwencji do procesu krystalizacji. Również zaburzenia w składzie flory bakteryjnej w jelitach wpływają na hiperoksalurię. Głównie dotyczy to gram ujemnej bakterii *Oxalobacter formigenes*, która za pomocą enzymów produkuje energię podczas metabolizowania właśnie szczawianów do CO₂. Obserwacje Kumar R. i wsp. potwierdziły, że brak kolonizacji przewodu pokarmowego tą bakterią może być czynnikiem ryzyka litogenezy, do której dochodzi pod wpływem długotrwałej antybiotykoterapii, zaburzeń żołądkowo – jelitowych i operacji bariatrycznych^{47,52,53}. Z kolei Sikora P. i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych w pediatrycznej populacji z idiopatyczną hiperkalcurią, zauważył, że mediana całodobowego wydalania szczawianu z moczem u pacjentów skolonizowanych *Oxalobacter formigenes* była istotnie niższa w porównaniu z pacjentami nieskolonizowanymi⁵⁴.

Hiperurykozuria (HU) i hiperfosfaturia (HF)

Zarówno hiperurykozuria (wydalanie z moczem >10 mg (>10 r. ż.) i >12 mg /kg/24h (<10 r. ż.)), jak i hiperfosfaturia (wydalanie z moczem >20 mg/kg/24h – normy USK Wrocław), samodzielnie nie stanowią istotnego czynnika litogenezy, ponieważ w krystalizacji tych substancji większe znaczenie ma odpowiednie pH moczu (HU – pH kwaśne, a HF zasadowe)²⁰. Nawet wysokie wydalanie fosforu z moczem nie prowadzi do jego krystalizacji bez odpowiedniego właśnie odczynu moczu. Wzmożone maksymalne przesączenie kłębuszkowe fosforu, obniżone wchłanianie zwrotne, dieta bogata w fosforany oraz mutacje nerkowych kotransporterów sodowo – fosforanowych (NTP) są głównymi

przyczynami HF⁵⁵. Yun-Sok Ha i wsp. w swoim badaniu zauważyli bliski związek hiperfosfaturii z innymi zaburzeniami w wydalaniu substancji w moczu⁵⁶. Ponadto uważają oni, że HF może ona być przydatnym czynnikiem predykcji w zaburzeniach metabolicznych oraz wystąpieniu KUM w przyszłości.

Również w przypadku kwasu moczowego jako czynnika prokamiczego decydujący jest odczyn moczu. Warto zauważyć, że pomimo braku krystalizacji lub nawet rozpuszczania się kryształków kwasu moczowego w alkalicznym środowisku może on być promotorem dla szczawianów wapnia i/lub obniżyć stężenie inhibitorów²⁰. Przyczyny wrodzonej HU to choroby genetyczne z upośledzeniem przemiany puryn (np. zespół Lescha – Nyhana), upośledzenie magazynowania glikogenu oraz mutacja jego transportera⁵⁷. Natomiast nabyte to głównie dieta bogata w produkty bogatopurynowe oraz sytuacje ze wzmożoną przemianą nukleoproteidów (szybko rosnące nowotwory, czerwienica prawdziwa, łuszczyca oraz chemioterapia)⁵⁸. Dna moczanowa często była uważana jako przyczyna KUM ze względu na nadmierne wydalanie kwasu moczowego. Alvarez-Nemegyei J. i wsp. wykazali, że wydalanie to jest w normie, natomiast prawdopodobne działanie litogenne może być spowodowane mniejszą objętością wydalanego moczu oraz jego niższym pH^{59,60}.

Hipercystynuria i hiperksantynuria (HK)

Hipercystynuria (wydalanie z moczem $>30 \text{ mg}/1,73\text{m}^2/24\text{h}^{20}$) i hiperksantynuria – uwarunkowane są genetycznie i dotyczą ok. 1 – 3% wszystkich przypadków KUM. Hipercystynuria związana jest z defektem transporterów (zaburzona reabsorpcja) dla aminokwasów w kanalikach nerkowych, jednak tylko cystyna jest zdolna do krystalizacji w moczu. Choroba ta jest dziedziczona autosomalnie recesywnie i u dzieci odpowiada za ok. 10% KUM⁶¹. Złogi w ponad 50% przypadków występują obustronnie i mają tendencje do nawracania. Pierwszy kamień w większości przypadków powstaje przed ukończeniem 20 roku życia.

Hiperksantynuria (HK; wydalanie z moczem $>22 \text{ mg}/1,73\text{m}^2/24\text{h}^{20}$) spowodowana jest mutacjami jednego (typ I) lub kilku genów (typ II i III) kodujących enzymy rozkładające puryny, w rezultacie hamując powstawanie kwasu moczowego⁶². W 50% przypadków wrodzona HK jest bezobjawowa, u pozostałych pacjentów objawy wynikają z odkładania się ksantyny w organizmie⁶³. Najczęstsze symptomy choroby wynikają jednak z obecności złogu w układzie moczowym, który rzadko jednak może prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Leki

Procesowi krystalizacji w układzie moczowym mogą sprzyjać przyjmowane leki bądź ich metabolity. Już w 1939 roku została opublikowana przez Antopol W. i Robinson H. obserwacja o kamicy układu moczowego po terapii doustnej sulfapirydyną⁶⁴. Daudon M. i wsp. uważają, że złoże polekowe to 1 – 2% wszystkich kamieni nerkowych⁶⁵. Patomechanizm polekowej litogenezy jest złożony i wielokierunkowy. Do czynników metabolicznych i niemetalicznych odgrywających istotną rolę w tym mechanizmie należą między innymi: zwiększone wydalanie jonów sodu, słaba rozpuszczalność leków wydalanych głównie z moczem, wpływ na pH moczu i/lub wydalanie wapnia, fosforanów, szczawianów, cytrynianów, kwasu moczowego. Przykładem takich farmaceutyków są: moczopędny triamteren, bakteriostatyczne sulfonamidy, atazanawir (stosowany przy niedoborach odporności) czy niektóre antybiotyki np. ceftriaxon^{65,66}. De Ruyscher C. i wsp. podjęli próbę określenia związku między lekami a nawrotowością kamicy w populacji pediatrycznej, jednak nie udało im się sformułować ostatecznych wniosków z różnych przyczyn (mała populacja chorych, pacjenci z epizodem kamicy stosowali zapobiegawczo już leki)⁶⁷.

Wywiad rodzinny

Oprócz poznanych mutacji genetycznych wspomnianych powyżej wiele innych pozostaje niezidentyfikowanych, a razem z czynnikami środowiskowymi mogą one wpływać na dodatni wywiad rodzinny w zakresie występowania KUM. Zdaniem Ferraro P. około 15 – 20% osób cierpiących na kamicę ma krewnych z tym rozpoznaniem⁶⁸. Szczególnie często taki rodzaj zależności występuje w przypadku idiopatycznych złogów wapnia, ponieważ związane są one z wieloczynnikową patogenezą, a niemal w 50% wielogenową^{68,69}. W populacji pediatrycznej 40% dzieci z KUM ma obciążony wywiad rodzinny⁷⁰. Zdaniem Hoppe B. i Kemper M. ten wyższy odsetek jest związany z odmienną etiologią litogenezy u dzieci niż u chorych dorosłych⁷⁰.

1.3 Wspólchorobowość

Wielu badaczy podkreśla związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dyslipidemią i otyłością czy niektórymi wadami dróg moczowych a podwyższonym ryzykiem KUM. Zdaniem Khan S. stres oksydacyjny i stan zapalny wywoływane przez jedno zaburzenie mogą wywoływać drugie w odpowiednich okolicznościach, podając za przykład kamicę nerkową i współistniejące choroby⁷¹. W populacji dorosłych pacjentów

opublikowano liczne doniesienia potwierdzające dodatnią korelację KUM z innymi jednostkami chorobowymi. Niektóre z tych powiązań są dwukierunkowe. Wykazano istotną zależność między kamicą a otyłością, a dokładniej otyłością centralną i/lub stosunkiem obwodu talii do bioder⁷². Taylor i wsp. zauważył zależność występowania złogów z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI – ang. body mass index), szczególnie jeśli jego wartość była większa lub równa 30⁷³. Co ciekawe, w badaniu tym dominowały kobiety. Podobne obserwacje poczynił również Kumar R. i wsp.⁷⁴ Według Kovesdy C. i wsp. osoby z wysokim BMI wydalają kwaśniejszy mocz, więcej kwasu moczowego, sodu, fosforanów oraz szczawianów⁷⁵. Otyłość według Taylora E. i wsp. wiąże się głównie z większym ryzykiem krystalizacji kwasu moczowego, bez wpływu na kamicę szczawianowo – wapniową⁷⁶.

Związek pomiędzy otyłością a KUM wśród dzieci nie został jednoznacznie udowodniony w przeciwieństwie do populacji dorosłej. Wiele badań nie wykazywało korelacji, inne głównie z powodu zbyt małej liczebności grupy badawczej nie sformułowały jednoznacznych wniosków⁷⁷⁻⁷⁹. Przyjęcie jedynie wysokości wskaźnika BMI (nadwaga: BMI \geq 90 centyla, otyłość: BMI \geq 97 centyla w odniesieniu do wieku i płci dzieci) jako determinanty rozwoju kamicy ma swoje ograniczenia (otyłość metaboliczna, odmienna budowa ciała różnych grup etnicznych), stąd postulowane jest korzystanie ze wskaźnika idealnej masy ciała (IBW – ang. ideal body weight). Do wyliczenia tego parametru korzysta się ze wzorów: dla mężczyzn IBW = 50 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu oraz dla kobiet IBW = 45,5 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu⁸⁰. W rozprawie doktorskiej z 2018 roku Kasza A. podaje, że obiektywna ocena wydalania promotorów i inhibitorów krystalizacji w moczu dobowym u dzieci powinna być odnoszona właśnie do IBW⁸¹. Kokorowski P. i wsp. w 2012 roku, przeanalizowali dane ponad 9 tysięcy dzieci z KUM i porównali je z 39 tysięczną grupą kontrolną, stwierdzając, że zachodzi zależność pomiędzy kamicą a otyłością⁸². Z kolei Cambareri G. i wsp. zauważyli, po wieloczynnikowej analizie dobowych zbiorów moczu u otyłych dzieci, że na ryzyko wystąpienia KUM może wpływać zmniejszenie objętości moczu oraz zwiększenie wydalania kwasu moczowego⁸³. Natomiast Bandari J. i wsp. postulują brak związku między pH moczu a BMI u dzieci z kamicą nerkową, sugerując, że ten mechanizm powstawania złogów może nie odgrywać tak istotnej roli u pacjentów pediatrycznych⁸⁴. Otyłość w większości przypadków związana jest z wysoką kalorycznością posiłków, ograniczeniem aktywności fizycznej, co pośrednio należy do czynników przyczyniających się do tworzenia złogów w drogach moczowych.

Cukrzyca typu 2 to kolejna choroba sprzyjająca występowania KUM. Taylor i wsp. zauważyli, że odpowiada ona za wzrost częstości występowania KUM o 38% u młodych kobiet, 67% u starszych kobiet i 31% u mężczyzn⁸⁵. Natomiast Lieskie J. i wsp. wykazali niskie pH moczu oraz częstsze występowanie złogów kwasu moczowego u pacjentów z cukrzycą⁸⁶. Z kolei według innych autorów podczas cukrzycy dochodzi do wzrostu wydalania szczawianów i ich krystalizacji⁸⁷. W populacji pediatrycznej podobnie jak w przypadku otyłości autorzy są podzieleni. Matlaga B. i wsp. zaobserwowali zwiększone ryzyko wystąpienia KUM u dzieci z cukrzycą, ale tylko dla pacjentów poniżej 6 roku życia⁸⁸. Co ciekawe, inne badanie wskazuje na 47% mniejsze występowania cukrzycy typu 1 u dzieci z KUM względem zdrowych⁸².

Według Gillen D. i wsp. związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a KUM występuje głównie u otyłych kobiet z KUM⁸⁹. Zdaniem tego zespołu u płci żeńskiej z kamicą ryzyko rozwoju NT może sięgać niemal 70%. U dzieci Nikolis L. i wsp. zanotowali wyższe ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z KUM względem grupy kontrolnej podobnie jak Kokorowski P. i wsp.^{82,90} Natomiast Matlaga B. i wsp. podają wzrost występowania cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego w populacji pediatrycznej z KUM, ale tylko w grupie pacjentów poniżej 6 roku życia⁸⁸.

1.4 Obraz kliniczny – wybrane zagadnienia

U większości pacjentów kamica układu moczowego ma przebieg bezobjawowy. Złogi kamiczne wykrywane są u 3% pacjentów w trakcie badania USG jamy brzusznej wykonywanego kontrolnie lub podczas diagnostyki innego schorzenia⁹¹. Charakterystycznym objawem kamicy jest kolka nerkowa, do której ujawnienia dochodzi w chwili zablokowania odpływu moczu i podrażnienia nabłonka przez złoć. Charakteryzuje się ona: nagłym, silnym bólem w okolicy lędźwiowej promieniującym wzdłuż moczowodu, u chłopców dodatkowo do jąder. Do objawów towarzyszących należą ponadto: uczucie parcia na mocz, niepokój, wymioty, gorączka, krwinkomocz/krwiomocz a w przypadku całkowitego zablokowania odpływu nawet bezmocz^{1,20}. Powyższe symptomy rzadko obserwuje się u dzieci, szczególnie poniżej 5 roku⁹². W tej grupie populacyjnej występują przeważnie: wzdęcia brzucha, ulewianie, wymioty, niepokój, stany gorączkowe, nietrzymanie moczu, zmiana zapachu i/lub jego koloru. Poza bólem, kamicy bardzo często towarzyszy krwinkomocz, według S. Bartosh w populacji pediatrycznej aż do 90% przypadków⁹³.

Rozpoznanie różnicowe przy obserwowanych wyżej wymienionych dolegliwościach dotyczy głównie zapalenie wyrostka robaczkowego, kolki jelitowej, kamicy żółciowej, skrętem jajnika, ciążą pozamaciczną, wodonerczem, nowotworami oraz u młodszych dzieci nawet wgłobieniem jelita.

Uważa się, że występowanie nawracających zakażeń układu moczowego, krwinkomoczu (krwiomocz jest bardziej charakterystyczny dla nowotworów układu moczowego), jałowego ropomoczu, obecności kryształów w osadzie moczu powinny skłonić do podejrzewania KUM lub stanu jej zagrożenia.

1.5 Postępowanie diagnostyczne – wybrane zagadnienia

Badanie podmiotowe stanowi ważny element diagnostyczny, dzięki któremu można trafnie postawić diagnozę. W trakcie zbierania wywiadu istotną rolę odgrywają informacje o rodzinnym występowaniu np. KUM, krwinkomoczu czy PChN, które mogą świadczyć o nieprawidłowościach metabolicznych lub genetycznych (np. cystynuria, pierwotna HO). Rodzaj diety stanowi kolejny element diagnostyczny, szczególnie ważne są dane dotyczące dziennej podaży płynów, zawartości soli, białka (szczególnie pochodzenia zwierzęcego) oraz szybkiej utraty masy ciała. Zdaniem Copelovitch L. zażywane suplementy, lekarstwa (np. glikokortykosteroidy, diuretyki) oraz dane dotyczące wcześniactwa i obecności wad układu moczowego również są koniecznym uzupełnieniem wywiadu prokamiczego w populacji pediatrycznej⁹⁴.

Badanie przedmiotowe pozwala przede wszystkim określić umiejscowienie bólu/tkliwości oraz jego promieniowanie i jest niezbędnym etapem prowadzącym do podjęcia dalszych prawidłowo ukierunkowanych decyzji diagnostyczno – terapeutycznych.

Kolejny istotny element diagnostyczny stanowią badania laboratoryjne i obrazowe. W sytuacji dostarczenia przez pacjenta wydalonego konkretnego jest możliwość wykonania pełnej jego oceny fizykochemicznej. Panel badań laboratoryjnych w diagnostyce KUM to oznaczenie we krwi m.in. parametrów czynności nerek, elektrolitów (np. wapń, fosfor, magnez), fosfatazy alkalicznej, kwasu moczowego oraz gazometrii. Z kolei w moczu porannym, drugiej próbce moczu bądź w dobowej zbiorce oznacza się np. kreatyninę, kwas moczowy, szczawiany, elektrolity, cytryniany²⁰. Wyższość dobowej zbiórki nad analizą porannej porcji moczu wynika z dobowej fluktuacji wydalania z moczem, w szczególności wapnia, sodu, magnezu, potasu i kwasu moczowego^{94,95}.

Otrzymane wyniki z powyższych badań umożliwiają określenie i obliczenie wartości wskaźników krystalizacji oraz dobowe wydalanie wybranych parametrów (w przeliczeniu

na kg masy ciała bądź na powierzchnię ciała pacjenta). Powyższe informacje pozwalają na identyfikację pierwotnej patologii, zaplanowanie dalszej diagnostyki i leczenia kamicy układu moczowego czy ujawnienia stanu zagrożenia nią.

Do rozpoznania kamicy układu moczowego niezbędne jest uwidocznienie złogu w badaniach obrazowych. Czulość przeglądowego RTG brzucha (plain abdominal radiography) wynosi ok. 50% i dotyczy tylko złogów cieniujących, dlatego jako badanie „samodzielne” nie jest wystarczające przy pełnej diagnostyce KUM⁹⁶. Bardziej czułym badaniem, pozwalającym wyeliminować ryzyko związane z naświetlaniem rentgenowskim, co jest szczególnie ważne u dzieci, jest badanie ultrasonograficzne układu moczowego (USG). Poza uwidocznieniem złogu pozwala ono na podstawie cienia akustycznego na prawdopodobne określenie budowy złogu (niecieniujące – z kwasu moczowego, słabo cieniujące – cystyny, cieniujące – zawierające wapń). USG wykrywa ok. 90% złogów w nerkach (kamienie już od ok. 2 mm), jednakże w przypadku lokalizacji złogu w moczowodach skuteczność tego badania znacznie spada, nawet do ok. 38%⁹⁷. Z powyższych powodów bezkontrastowa tomografia komputerowa (TK) pozostaje „złotym standardem” u dzieci, w przypadku nieefektywnej wizualizacji konkrementów za pomocą klasycznych badań obrazowych u chorych z typowymi objawami KUM. TK cechuje się bardzo wysoką czułością i specyficznością, ale niestety wiąże się również z ekspozycją na wysoką dawką promieniowania. W szczególnych przypadkach można rozważyć wykonanie urografii, jednak ze względu na możliwe skutki uboczne zastępowana jest przez TK¹.

1.6 Postępowanie terapeutyczne – wybrane zagadnienia

Leczenie zachowawcze

W leczeniu KUM u dzieci stosuje się podobną farmakoterapię jak u dorosłych z uwzględnieniem przeciwwskazań dla tej grupy wiekowej. W celu ograniczenia bólu i stanu zapalnego w pierwszym rzucie stosuje się paracetamol lub NLPZ (ketoprofen, ibuprofen), w drugim wyjątkowo opioidy (np. tramadol). Niekiedy równocześnie stosuje się terapię umożliwiającą przesunięcie się złogu i/lub odblokowanie odpływu moczu. Jej podstawą jest rozluźnienie mięśni gładkich dróg moczowych za pomocą np. papaweryny, α_1 – blokera (tamsoluzyna), blokera kanału wapniowego (nifedypina) oraz forsowanie diurezy. W przypadku wymiotów lub braku możliwości nawadniania doustnego stosuje się nawadnianie dożylnie (1500 – 2000 ml/1,73m²/24h) tylko w przypadku małych konkrementów (<5 mm) i po wykluczeniu całkowitej blokady odpływu moczu. W przypadku złogów z kwasu moczowego oraz cystynowych możliwa jest chemolitoliza m.in.

przez alkalizację moczu. Powyższe postępowania zdaniem wielu autorów umożliwia wydalanie do 80% kamieni o średnicy poniżej 5mm^{9,16,94}.

W przypadku niepowodzenia terapii zachowawczej, dużych złogów (>5 mm), oraz wystąpienia bezmoczności należy wdrożyć leczenie zabiegowe, tj. ureterolitotrypsję (URSL), litotrypsję pozaustrojową (ESWL) lub przezskórna pielolitotomię (PCNL)⁹⁸.

Leczenie kamicy układu moczowego ma na celu ograniczenie jej nawrotów, które według Pietrow P. obserwuje się u 19% pacjentów⁹⁹. Wskazówki terapeutyczne dla pacjentów mają charakter zaleceń ogólnych oraz zaleceń celowanych na zidentyfikowane w procesie diagnostycznym czynniki prokamiczne, w tym zaburzenia metaboliczne.

Zalecenia ogólne dotyczą głównie diety, a jej podstawowym elementem jest odpowiednia podaż płynów. Płynoterapia powinna być rozłożona równomiernie w ciągu doby i pokrywać przynajmniej dziennie zapotrzebowanie u dzieci, a u młodzieży około 2-2,5l, w celu osiągnięcia prawidłowego ciężaru właściwego porannego moczu (1.010 – 1.015 g/l)⁹⁸. Zalecana jest woda niskozmineralizowana, korzystne działanie wykazuje np. sok pomarańczowy, który alkalizuje mocz i zwiększa stężenie wydalanych cytrynianów. Pozytywny wpływ wykazuje poprzez swoje działanie moczopędne np. herbata. Warto zaznaczyć, że sok grejpfrutowy zwiększa ryzyko KUM i nie jest zalecany¹⁰⁰⁻¹⁰².

Zalecenia dietetyczne są praktycznie tożsame z zasadami zdrowego odżywiania. Posiłki powinny być zróżnicowane oraz bogate w warzywa i owoce. Podaż wapnia nie powinna być ograniczona i zaspakajać podstawowe zapotrzebowanie (800 – 1000 mg oraz 1200 – 1500 mg w okresie pokwitania i laktacji)²⁰. Curhan G. i wsp. przebadali ponad 90 tysięcy kobiet, stwierdzając, że wyższa zawartość wapnia w diecie zmniejsza ryzyko powstania złogu, w przeciwieństwie do zażywania suplementów¹⁰³. Jest on niezbędny do wiązania szczawianów w przewodzie pokarmowym oraz zapobieganiu osteoporozie^{104,105}. Dienne spożycie sodu powinno być ograniczone do 2 – 3 mEq/kg/24h u dzieci i poniżej 2,4 g/24h u młodzieży i dorosłych. Duże spożycie sodu zmniejsza wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych. Ograniczenie soli zmniejsza również wydalanie cystyny u pacjentów z cystynurią^{94,106}. Białko zwierzęce zostało uznane za czynnik sprzyjający kamicy szczawianowo – wapniowej, ponieważ w nadmiarze zwiększa wydalanie wapnia, obniża stężenie cytrynianów w moczu, obniża jego pH. Nie należy jednak ograniczać ilości białka, tylko dążyć do pokrycia 100% dziennego zapotrzebowania. Jest to niezbędne do prawidłowego rozwoju dziecka, jednak należy unikać przekraczania podaży 0,8 – 1 g/kg mc.^{94,105}

Leczenie przyczynowe zależne jest od budowy chemicznej złogu oraz wyniku analizy wskaźników krystalurii. Obejmują one nie tylko dietę, ale również farmakoterapię.

W przypadku kamieni szczawianowo – wapniowych z powodu HO należy ograniczyć produkty bogate w szczawiany, choć tylko około 10 – 20% pochodzi z pokarmu (np. zielona herbata, rabarbar, orzechy, szpinak, tofu, czekolada). Niewskazane są również suplementy witaminy C, ponieważ kwas askorbinowy jest metabolizowany do szczawianów⁹⁴. W przypadku towarzyszącej hipocytraturii zaleca się suplementację cytrynianu (w połączeniu z potasem lub magnezem) z dodatkiem witaminy B6¹⁰⁵. Curhan G. i wsp. zauważyli, że dieta bogata w potas zmniejsza ryzyko KUM, z drugiej strony zbyt mała jego ilość nasila HC oraz obniża poziom cytrynianów¹⁰⁷. W przypadku nasilonych objawów, w tym cech osteoporozy należy rozważyć włączenie diuretyków tiazydowych, które ograniczają wydalanie wapnia z moczem⁹⁴. Suplementacja witaminą D powinna być prowadzona u każdego pacjenta indywidualnie, tym bardziej w sytuacjach nadwrażliwości oraz przedawkowania. Badania w populacji dorosłej wykazały, że odpowiedni poziom tej witaminy nie powoduje HC, a nawet ogranicza krystalizację wapnia w drogach moczowych¹⁰⁸. Poziom wydalanego wapnia należy regularnie kontrolować.

W przypadku kamicy moczanowej postępowanie głównie obejmuje wzmożone nawadnianie pacjenta oraz alkalizację moczu. Należy dążyć do pH moczu w granicach 7,0 – 7,2 natomiast w profilaktyce powinno wynosić 6,5 – 6,8²⁰. Wskazana jest dieta warzywno – owocowa oraz ubogopurynowa (unikanie np. podrobów, dziczyzny, soczewicę, szpinak). Przeciwwskazane są także substancje zakwaszające mocz. W przypadku wystąpienia hiperurykemii należy rozważyć włączenie allopurynolu, który hamując oksydazę ksantynową, obniża stężenie kwasu moczowego we krwi. Tym bardziej jest to wskazane, jeśli kamicy układu moczowego towarzyszy NT, ponieważ jak podają Feig D. i wsp. terapia ta obniża ciśnienie tętnicze krwi u tych chorych¹⁰⁹.

Podstawowym leczeniem w przypadku złogów infekcyjnych – struwitowych jest ich całkowite usunięcie (małe pozostałości predysponują do nawrotów), a także antybiotykoterapia celowana. Do pozostałych metod należą: zakwaszenie moczu i ograniczenie produktów bogatych w fosforany i magnez^{95,98}.

Kamienie cystynowe powstają w wyniku genetycznego defektu nasilającego wydalanie cystyny z moczem, przez upośledzenie wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych. Podstawowe postępowanie terapeutyczne obejmuje wzmożoną podaż płynów (>1,5 l/m² powierzchni ciała), dietę z ograniczeniem białka oraz sodu. Wskazana jest alkalizacja moczu przy pomocy cytrynianu potasu do pH >7. W przypadku utrzymującej się hipercystynurii należy włączyć do leczenia Tioproninę (lek na import docelowy), penicylaminę albo kaptopril. Leki te w połączeniu z cystyną tworzą lepiej rozpuszczalne kompleksy w moczu^{95,98}.

Leczenie zabiegowe

W przypadku niepowodzenia terapii zachowawczej i obecności w drogach moczowych dużych złogów (>5 mm) wraz z towarzyszącym bezmoczem należy wdrożyć leczenie zabiegowe. Obejmuje ono litotrypsję pozaustrojową (ESWL), ureterolitotrypsję (URSL), przezskórna pielolitotomię (PCNL), zabieg chirurgiczny⁹⁸. Na podstawie wielkości złogu, jego lokalizacji oraz budowy fizykochemicznej urologu wybiera najodpowiedniejszy sposób leczenia dziecka.

ESWL jest terapią dla pacjentów ze złogami o wymiarze mniejszym lub równym 20 mm zlokalizowanymi w górnym biegunie nerki¹¹⁰. Fala uderzeniowa powstaje poza ciałem chorego w różnych mechanizmach (elektrohydraulicznie, piezoelektrycznie itd.). Straub M. szacuje skuteczność tej metody na 68 – 92% oraz wskazuje krwawienie z dróg moczowych i kolkę nerkową jako możliwe powikłania¹¹¹.

URSL jest zabiegiem endoskopowym przez cewkę moczową, dzięki któremu możliwe jest dotarcie do złogu, rozkruszenie go, a następnie usunięcie. Najczęściej wykorzystuje się laser holmowy, skuteczność takiej procedury wynosi ok. 88%¹¹². Odmianą URSL jest RIRS - wstępujące postępowanie wewnątrznerkowe przy użyciu giętkiego ureterorenoskopu umożliwiające dotarcie aż do nerki. Powikłania odnotowuje się w ok. 11,1% przypadków i należą do nich głównie: infekcja dróg moczowych, perforacja, zwężenie moczowodu¹¹³.

PCNL jest postępowaniem z wyboru w przypadku kamieni większych lub równych 15 mm w górnym biegunie nerki, bądź większym lub równym 10 mm w dolnym biegunie¹¹⁰. Wskazane jest również dla twardych złogów (cystynowych, struwitowych) oraz przy obecnych anomaliach anatomicznych nerki, które mogłyby utrudnić wydalenie konkrementu. Ganpule A. szacuje skuteczność na 60 – 100%, osiągając lepszą skuteczność po zastosowaniu dodatkowo ESWL (terapia „kanapkowa”). Główne powikłania to gorączka, miejscowe zakażenie, urosepsa, a nawet masywny krwotok wymagający transfuzji krwi, który według Zeren S. dotyczy aż 24% przypadków¹¹⁴.

Leczenie chirurgiczne jest obecnie rzadkością, dotyczy głównie bardzo dużych złogów, licznych kamieni w różnych lokalizacjach oraz kamicy odlewowej²⁰.

1.7 Powikłania – wybrane zagadnienia

Kamica układu moczowego może prowadzić do wielu powikłań, począwszy od stanów ostrych jak kolka nerkowa, wodonercze, roponercze, urosepa czy nawet AKI aż po stany przewlekłe. Lee T. i wsp. uważają ZUM zarówno za czynnik predysponujący, jak i właśnie powikłanie KUM¹¹⁵. W następstwie nawracających zakażeń dróg moczowych Alpay H. i wsp. zaobserwowali zbliznowacenia nerki u około 8% dzieci z KUM¹¹⁶. Anomalie anatomiczne w zakresie układu moczowego, szczególnie te przebiegające z zastojem moczu, są nie tylko czynnikami sprzyjającymi rozwojowi kamicy układu moczowego, ale przy uformowanym już złogu wtórnie może dochodzić do eskalacji procesów zapalnych. Wodonercze to przyczyna, jak i powikłanie KUM. Towarzyszy ono kolce nerkowej w ponad 80% i w większości przypadków nie ma związku z wielkością kamienia¹¹⁷. Z kolei blokowanie spływu moczu przez kamień może przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego w mechanizmie aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zaburzenia gospodarki wapniowo – fosforanowej, w tym stany hiperkalcurii towarzyszące KUM są również współodpowiedzialne za rozwój NT. W szczególnych przypadkach KUM odpowiada za rozwój PChN i w konsekwencji wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Zwłaszcza ma to miejsce w kamicy struwitowej i kamicy odlewowej. Zarówno ZUM, wodonercze, jak i w efekcie procesy bliznowacenia są współodpowiedzialne za trwałe uszkodzenia nerek. Gambaro G. i wsp. wykazali 2-krotny wzrost występowania PChN u pacjentów z KUM¹¹⁸.

2. CELE PRACY

Mając na uwadze mnogość czynników sprzyjających rozwojowi kamicy układu moczowego, a także jej następstw dla młodego organizmu, konieczne wydało się określenie przyczyn tej choroby w populacji pediatrycznej makroregionu południowo – zachodniej Polski.

Celem pracy było:

1. Identyfikacja metabolicznych czynników ryzyka wstąpienia 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, nadciśnienie tętnicze krwi, otyłość, hipercholesterolemia na tworzenie się złogów w układzie moczowym w zależności od wieku dziecka.
4. Określenie czynników ryzyka hospitalizacji u dzieci z kamicą układu moczowego i stanem jej zagrożenia.
5. Określenie najsilniejszego predyktora rozwoju kamicy w badanej populacji na podstawie zaimplementowanego algorytmu XGBoost.

3. MATERIAŁ I METODYKA PRACY

3.1 Materiał

Dokonano retrospektywnej analizy danych z kart informacyjnych 528 chorych (średnia wieku: 10.1 lat, ♀ 287, ♂ 241) hospitalizowanych na oddziale Nefrologii Pediatricznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu pomiędzy 01.06.2011 – 31.05.2019 roku na podstawie kart informacyjnych.

Kryterium kwalifikacji do badania było rozpoznanie z grupy N20.0 – N20.9 według ICD10 podczas przyjęcia na oddział. Natomiast kryteriami dyskwalifikacji były:

- wykluczenie rozpoznania z grupy N20.0 – N20.9 według ICD10,
- kolejne hospitalizacje tego samego pacjenta,
- brak pełnej dokumentacji laboratoryjnej w Zintegrowanym Systemie Informatycznym KS – MEDIS.

Spośród wszystkich przyjętych dzieci wykluczono: 73 hospitalizację z powodu wyeliminowania rozpoznania z kategorii N20.0 – N20.9 wg ICD 10, 28 hospitalizacji z powodu braku danych oraz 146 z powodu ponownej hospitalizacji tego samego pacjenta. Ostatecznie do analizy retrospektywnej włączono karty informacyjne 281 dzieci.

Analizowano następujące dane pacjentów:

- wiek,
- płeć,
- BMI,
- wywiad rodzinny,
- wybrane parametry z DZM lub porannej próbki moczu,
- informacje o wadach układu moczowego,
- informacje z wywiadu,
- obraz kliniczny na oddziale szpitalnym,
- współchorobowość,
- badania z krwi: kreatynina, mocznik, fosfataza alkaliczna, elektrolity (wapń, fosfor, sód, potas), kwas moczowy, cholesterol całkowity, parathormon, witamina 25(OH)D₃.
- wyniki badań obrazowych (USG, RTG, TK, urografia).

W związku z typem pracy, czyli oceny retrospektywnej na podstawie informacji zawartych w kartach informacyjnych pacjentów, niestety w niektórych przypadkach nie uzyskano oczekiwanych danych w hospitalizowanej populacji pediatrycznej. Na dostęp do ww. informacji uzyskano zgodę ordynatora oddziału.

3.2 Metodyka

Populację 281 pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od obecności złożu w badaniach obrazowych:

- 161 dzieci z potwierdzonym konkrementem, czyli grupa dzieci z kamicą układu moczowego (KUM),
- 120 pacjentów bez potwierdzonej obecności złożu/złożeń. Pacjenci ci mieli stwierdzone nieprawidłowości w zakresie badań wykonanych w DZM lub w porannej porcji, czyli grupa dzieci ze stanem zagrożenia kamicą (SZK).

Analiza badań obrazowych polegała na rozpoznaniu lub wykluczeniu obecności konkrementu w układzie moczowym. Nie oceniano natomiast ani wielkości, ani jego położenia.

Analiza wyników DZM obejmowała ocenę wydalania dobowego kreatyniny, wapnia, fosforu, magnezu, kwasu moczowego w przeliczeniu na masę ciała pacjenta, a w przypadku kwasu szczawiowego na powierzchnię ciała oraz wskaźników Ca/kr, P/kr. Wskaźniki Ca/kr i P/kr u pojedynczych pacjentów szacowane były z porannej porcji moczu. Zakres norm poszczególnych parametrów moczu u dzieci przedstawiono w tabeli nr 2.

PARAMETR	NORMA
Hiperkalcuria	> 4 mg/kg/24h
Hiperurykozuria	10/12 mg/kg/24h
Hiperoksaluria	> 50 mg/1,73 ² /24h
Hiperfosfaturia	> 20 mg/kg/24h
Hipomagnezuria	< 1,8 mg/kg/24h
Ca/kr	> 0,21 mg/mg
P/kr	> 0,8 mg/mg

Tab. 2. Zakres norm dla poszczególnych parametrów oznaczanych w moczu wg standardów laboratorium USK i W. Kawalec¹.

Analiza wyników badań laboratoryjnych oznaczanych w krwi obejmowała analizę wartości średnich, jak i wystąpienie wartości poza granicami normy – wskazanymi w poniższej tabeli nr 3.

PARAMETR	NORMA
Na [mmol/l]	136 – 146
K [mmol/l]	3,5 – 5,1
Ca [mg/dl]	8,8 – 10,8
iPTH [pg/ml]	12 – 88
25(OH)D3 [ng/ml]	15 – 100
kreatynina [mg/dl]	0,3 – 1 (0,2 – 0,5 niemowlęta)
kw. moczowy [mg/dl]	3,5 – 7,2 (1 – 5,6 niemowlęta)
mocznik [mg/dl]	11 – 43
P [mg/dl]	4,5 – 5,5 (6,7 niemowlęta)
cholesterol [mg/dl]	130 – 200

Tab. 3. Normy dla poszczególnych parametrów oznaczanych w krwi wg laboratorium USK i W. Kawalec¹.

Z wywiadu natomiast analizowano wystąpienie w przeszłości: ZUM, obecności złogów w układzie moczowym (na podstawie badań obrazowych), bólu brzucha i jego charakteru, krwinkomoczu (oraz wydalenia złogu i interwencji urologicznej).

Na obraz kliniczny podczas hospitalizacji składały się informacje o: bólu brzucha i jego charakteru, występowaniu krwinkomoczu oraz wydaleniu złogu.

Szczególnymi wariantami bólu brzucha były: kolka nerkowa oraz występujące u najmłodszych pacjentów objawy niecharakterystyczne m.in. niepokój.

W wywiadzie rodzinnym zostały pominięte stopnie pokrewieństwa z powodu braku tej informacji w większości kart informacyjnych. W analizie posłużono się jedynie danymi: dodatni (jest obecna KUM w rodzinie), ujemny (brak KUM w rodzinie).

Współchorobowość oceniano na podstawie rozpoznania w przeszłości i/lub na oddziale cukrzycy i NT. Natomiast otyłość rozpoznano na podstawie BMI dla wartości powyżej 97 centyla na odpowiednich siatkach centylowych (dla dzieci 0 – 3 lat korzystano z siatek WHO, natomiast od 3 r. ż. z siatek OLAF)¹¹⁹.

W celu dokładniejszej analizy i spodziewanego wpływu różnych czynników na patogenezę KUM powyższa populacja dzieci została podzielona na 4 podgrupy ze względu na wiek:

- 0 – 1 lat,
- 1 – 4 lat,
- 4 – 12 lat,
- 12 – 18 lat.

Zapis 0 – 1 lat oznacza od narodzin do ukończenia 1 roku życia włącznie i odpowiednio tak samo dla kolejnych podgrup.

3.3 Klasyczna analiza statystyczna

Zbiorowością statystyczną w badaniu byli wszyscy pacjenci przyjęci do Kliniki Nefrologii Pediatricznej z rozpoznaniem N20.0 – N20.9 w okresie 01.06.2011 – 31.05.2019 roku. Badanie miało charakter studium retrospektywnego.

Opracowanie wyników

W ramach analizy zebranego materiału przeprowadzono kontrolę formalną wyników, upewniając się, iż zawarte w arkuszach informacje są prawidłowe. Następnie przeprowadzono analizę opisową, sprawdzając miary położenia, zmienności oraz koncentracji określonych cech w badanej próbie. Procedura ta miała na celu wykluczenie ewentualnych błędów formalnych lub systematycznych, pojawiających się na etapie zbierania danych.

Następnie przystąpiono do analizy porównawczej i testowania szeregu hipotez statystycznych. Zadaniem tej części badania było stwierdzenie, czy występują różnice pomiędzy pacjentami ze zdiagnozowaną KUM oraz SZK, a także pomiędzy podgrupami wiekowymi i wydzielonymi ze względu na płeć. Jeśli różnice występują – to czy są one statystycznie istotne. W tym celu przeprowadzono szereg działań, wśród których należy wymienić:

1. Testy różnicy wartości średnich określonych cech numerycznych pomiędzy dwiema – sprawdzane metodą testu T-studenta (w przypadku jednakowych wariancji) lub jego uogólnieniem – testem T-Welcha, w przypadku wariancji niejednakowych^{120,121}.
2. Testy różnicy wartości średnich określonych cech numerycznych pomiędzy wieloma grupami – sprawdzane metodą ANOVA w różnych wariantach: Friedmana dla powiązanych zmiennych, Kruskala-Wallisa dla zmiennych niezależnych o normalnym rozkładzie cech, bądź też ANOVĄ dla grup niezależnych. W przypadku dokonywania wielokrotnych porównań wartości średnich pomiędzy grupami dokonywano korekty otrzymanych p-wartości (metodą Benjamini, Holma, etc.)¹²²⁻¹²⁴.
3. Normalność rozkładu cech sprawdzano za pomocą testu Shapiro Wilka. W celu badania jednorodności wariancji stosowano test Levena oraz Browna-Forsythea^{125,126}.

4. Badanie korelacji określonych cech w badanych grupach. W przypadku zależności liniowych o rozkładzie normalnym stosowano test korelacji Pearsona, a w przeciwnym wypadku – test korelacji rang Spearmana^{121,127}.
5. Badanie różnicy proporcji (wskaźnika struktury) pomiędzy badanymi grupami. W zależności od liczności próbek stosowano test Fishera bądź test Chi-Kwadrat różnicy proporcji^{121,127,128}.

3.4 Ocena czynników ryzyka kamicy układu moczowego w oparciu o algorytm XGBoost – innowacyjna metoda statystyczna

W celu szczegółowego przeanalizowania zebranych danych 281 dzieci, w aspekcie identyfikacji czynników sprzyjających rozwojowi kamicy układu moczowego, posłużono się metodą uczenia maszynowego. Uczenie maszynowe jest efektem strategii rozwoju sztucznej inteligencji i częścią jej praktycznego wcielania na każdej płaszczyźnie życia człowieka.

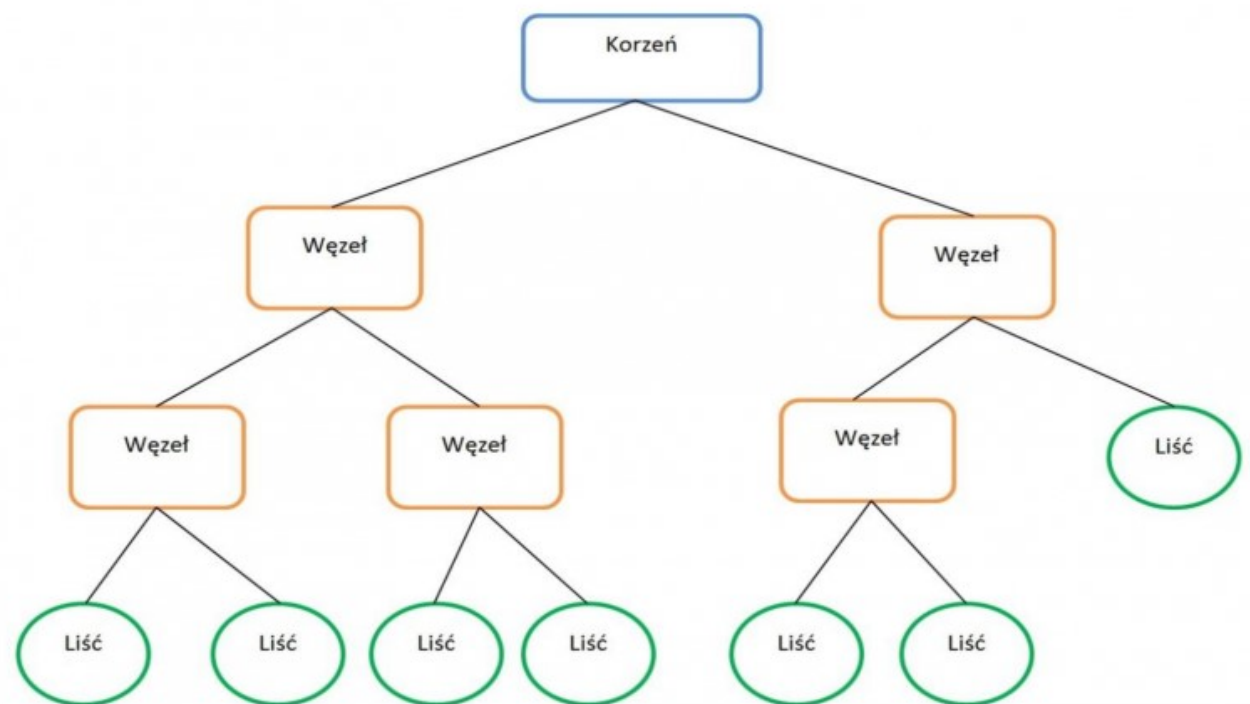
Uczenie maszynowe w teorii ma prowadzić m.in. do: rozpoznania nieznanych dotąd prawidłowości w zbiorze danych, zdobywania wiedzy poprzez interakcje poszczególnych danych z otoczeniem. Analizy wybranych kategorii parametrów przeprowadzane za pomocą tej metody odgrywają istotną rolę w wielu obszarach ekonomii, chemii, ale również inne dziedziny z życia i/lub pracy człowieka coraz częściej sięgają po to narzędzie, np. medycyna. Ideą budowania tzw. *systemów uczących się* (ang. machine learning) jest stworzenie takiego automatycznego systemu, który potrafi nie tylko doskonalić się przy pomocy dużej ilości zgromadzonych danych (ang. Big Data), ale i nabywa również dzięki tym danym nowej wiedzy (wnioskowanie indukcyjne). Stosowanie narzędzia, jakim jest uczenie maszynowe, ma na celu zagwarantowanie efektywności, wydajności, redukcji kosztów i bezawaryjności w procesie analizy wybranej bazy danych. Początki uczenia maszynowego to lata 60 – 70-te ubiegłego wieku z przełomowym projektem systemu eksperckiego Dendrala, dzięki któremu ustalono struktury molekularne nieznanych chemicznie związków organicznych na podstawie analizy widm spektroskopowych. Narzędzie to uzyskało biegłość w analizie zbioru danych porównywalną, a niekiedy wręcz przewyższającą ludzi – ekspertów.

Dla potrzeby rozprawy, wykorzystano jedną z najnowszych metod uczenia maszynowego – algorytm Extreme Gradient Boosting (XGBoost), będący rozwinięciem klasycznych drzew decyzyjnych. Drzewo decyzyjne to uznany i skuteczny algorytm, wykorzystywany szczególnie w zadaniach klasyfikacyjnych, a więc do podzielenia dużej

liczby parametrów na kolejne mniejsze zbiory poprzez zastosowanie sekwencji prostych reguł decyzyjnych zapisanych w dedukcji „jeżeli... to...”. Drzewo decyzyjne ma ustalone elementy budowy niczym typowe drzewo:

- korzeń – czyli wszystkie możliwe rozstrzygnięcie/decyzje,
- węzeł – czyli pojedyncza decyzja, która może zostać podjęta,
- liście – czyli cele.

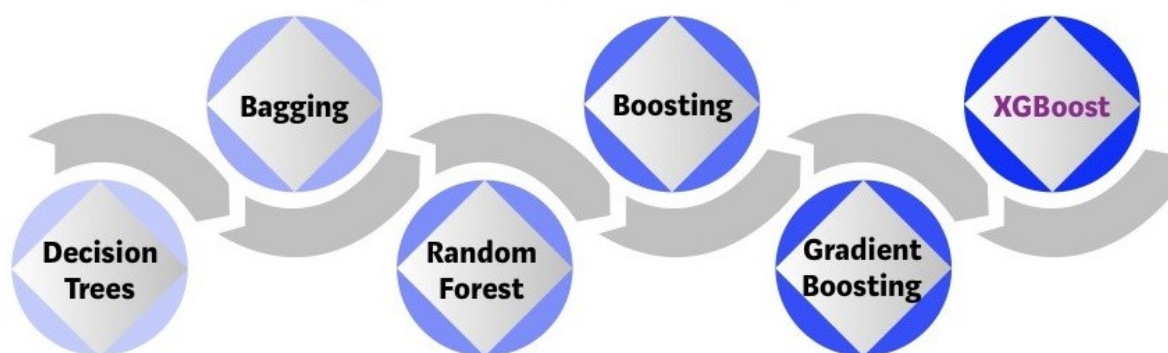
Przykład drzewa decyzyjnego przedstawiono schematycznie na rycinie nr 4.



Ryc. 4. Schemat drzewa decyzyjnego¹²⁹.

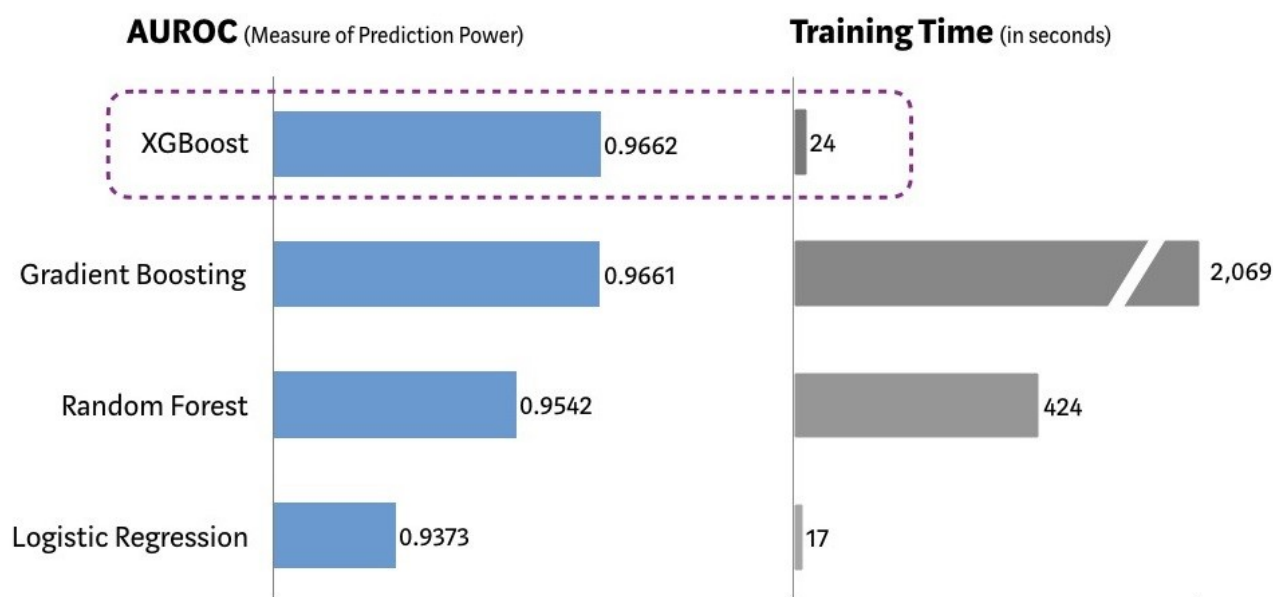
Tak więc drzewa decyzyjne są narzędziem pomagającym w podejmowaniu decyzji, poprzez określenie najprawdopodobniejszej strategii do osiągnięcia celu. I ta właśnie cecha stała się podstawą do konstrukcji bardziej zaawansowanych algorytmów z dziedziny uczenia maszynowego. Algorytm XGBoost został opublikowany w 2016 roku przez T. Chen i od tego czasu wygrywa międzynarodowe konkursy analiz statystycznych¹³⁰.

Na rycinie nr 5 przedstawiono drogę, jaka upłynęła pomiędzy powstaniem klasycznego drzewa decyzyjnego a XGBoost.



Ryc. 5. Rozwój uczenia maszynowego od drzewa decyzyjnego (ang. decision tree) przez las losowy (ang. random forest) i Gradient Boosting (nazwa własna) do XGBoost dzięki zastosowaniu technik agregacji modeli (ang. bagging) oraz wzmacniania (ang. boosting)¹¹⁰.

Na rycinie nr 6 przedstawiono różnicę efektywności analizy XGBoost względem starszych metod.



Ryc. 6. Porównanie współczynnika predykcji oraz czasu szkolenia dla każdej metody¹¹⁰.

Jak widać na rycinie powyżej, XGBoost osiąga najlepszą skuteczność przy stosunkowo najkrótszym czasie.

W medycynie algorytmy uczenia maszynowego dają możliwość przetwarzania większej ilości danych, nie tylko laboratoryjnych, ale i badań obrazowych. W 2019 roku Adeola Ogunleye i Qing-Guo Wang wykorzystali XGBoost do diagnostyki PChN, formując następujące wnioski: algorytm może obniżać koszty i redukować czas konieczny do

diagnostyki tego schorzenia¹³¹. Kolejnym przykładem jest również z 2019 roku publikacja Chang W i wsp. przedstawiająca metodę prognozowania możliwych powikłań nadciśnienia tętniczego. Również w tym przypadku model XGBoost wykazał się najwyższą skutecznością w stosunku do innych metod statystycznych¹³².

Algorytm XGBoost wyszkolono na zbiorze 261 pacjentów z następującymi rozpoznaniem:

- grupa pacjentów z KUM – 142 dzieci,
- grupa pacjentów z SZK – 119 dzieci.

Nie włączono niemowląt, żeby zachować spójność z metodami klasycznymi.

Przyjęto następujące cechy do modelu (uwaga: algorytm nie posługuje się polski literami):

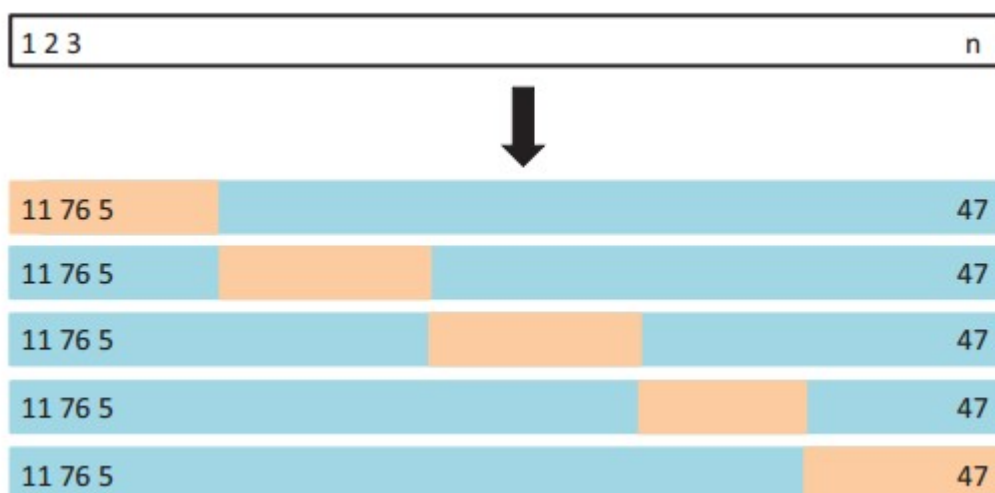
plec	d3
BMI	cukrzyca
pH	rr
dzm_wapn	hipomagnezuria
dzm_fosfor	hipercholesterolemia
dzm_kwas_moczowy	tg
ciezar_wl_moczu	zum
wady_inne	wiek_grupa
dzm_szczawiany	norma_wyd_ca
dzm_cytryniany	norma_ca_kreatynina
dzm_magnez	norma_wyd_ua
dzm_kreatynina	norma_wyd_kw_szczaw
dzm_sod	norma_wyd_mg
dzm_potas	norma_p_kreatynina
mg_ca	norma_wyd_p
p_kreatynina	norma_ciezar_wl_moczu
ca_kreatynina	norma_ph
ua_kreatynina	norma_bmi
mg_kreatynina	norma_kreatynina
wyd_ca_mg_kg_	norma_d3
wyd_mg_mg_kg_	norma_na
wyd_p_mg_kg_	norma_ca
wyd_ua_mg_kg_	norma_k
wyd_kw_szczaw_mg_1_73m_2_	norma_mocznik
kreatynina	norma_ua
mocznik	norma_p
ca	norma_pth
p	obecne_wady_uk_moczowego
na	kolka
k	zlogi
ua	dysfunkcja_dolnych_drog_moczowych
pth	krwiomocz
fa	krwinkomocz

Sposób szkolenia algorytmu

Test przeprowadzono metoda 10-krotnej walidacji krzyżowej (podział na zbiór treningowy i testowy). Zasada jej działania jest następująca:

1. Analityk określa liczbę przebiegów klasyfikacji k . Rekomendowaną wartością 2 jest zazwyczaj 5 lub 10 w zależności od wielkości dostępnego zbioru danych.
2. Następnie wykonywane jest tzw. okienkowanie – zbiór danych dzielony jest na k , jednakowych co do wielkości podzbiorów:
 - a. Ich elementy wybierane są losowo.
 - b. Zbiory są rozłączne, tzn. żaden przykład nie należy do więcej niż 1 zbioru.
3. Dla każdego podzbioru k_i :
 - a. Tworzona jest nowa instancja klasyfikatora.
 - b. Większa część danych wykorzystywana jest do jego uczenia.
 - c. Reszta pełni rolę zbioru testowego – przeprowadzany jest na niej test trafności.
4. W wyniku uzyskuje się wektor o długości k , opisujący serię trafności predykcji.

Powyższą koncepcję można zilustrować w sposób następujący:



Ryc. 7. Długi biały pasek ilustruje cały zbiór danych, dostępny analitykowi. W kolejnych interakcjach (k) zbiór jest dzielony na część uczącą (niebieski) oraz część testową (łososiowy) używaną do sprawdzenia poprawności modelu.

Otrzymując w wyniku wektor trafności klasyfikacji poszczególnych, rozłącznych, podzbiorów, można obliczyć średnią, odchylenie i wariancję dla całego tego zbioru. Na tej

podstawie można wnioskować o jakości klasyfikatora, prowadząc testy istotności statystycznej w stosunku do założonego poziomu bazowego np. 50% trafności.

Ze względu na nierównowagę klas (nierównowagę rozpoznań) u analizowanych pacjentów – zastosowano miarę oceny F1 – średnia harmoniczna z precyzji i czułości. Miara ta daje ocenę balansu między czułością a precyzją i nie uwzględnia wyników prawdziwie negatywnych.

Z kolei istotność badanych cech wyliczana została na podstawie własności o nazwie „gain” – w sytuacji, w której model musi podjąć decyzję, jakiej kolejnej cechy użyć do rozróżnienia pacjentów należących do różnych grup (KUM/SZK) – wówczas wybiera atrybut, który w największym stopniu, w danym momencie minimalizuje tzw. entropię, czyli poziom nieuporządkowania danych^{130,133}.

Innym sposobem oceny istotności atrybutów jest zastosowanie tzw. wartości Shapleya, wywodzącej się z teorii gier, a znajdującej zastosowanie w uczeniu maszynowym do objaśniania predykcji modeli analitycznych. Metoda ta nosi nazwę SHAP (ang. *Shapley Additive exPlanations*) i obecnie stanowi ona jeden z najistotniejszych sposobów wyjaśniania decyzji modeli *post hoc*¹³³. Jej działanie można opisać w sposób następujący: dla każdego atrybutu użytego w zbiorze danych (np. wiek, płeć, BMI, etc.) sprawdzane jest, w jakim stopniu jego użycie tego atrybutu w modelu, wpływa na podejmowane przez niego decyzje. W tym celu prowadzony jest meta eksperyment stochastyczny, w ramach którego losowane są obiekty ze zbioru danych (pacjenci), których wartości atrybutów są losowo zmieniane. Dla tak zmodyfikowanego obiektu model podejmuje decyzję klasyfikacyjną (KUM / SZK), która porównywana jest z decyzją „oryginalną” (dla prawdziwych wartości parametru). Na tej podstawie wyznacza się, które cechy najsilniej przesądzają o trafności przyporządkowania.

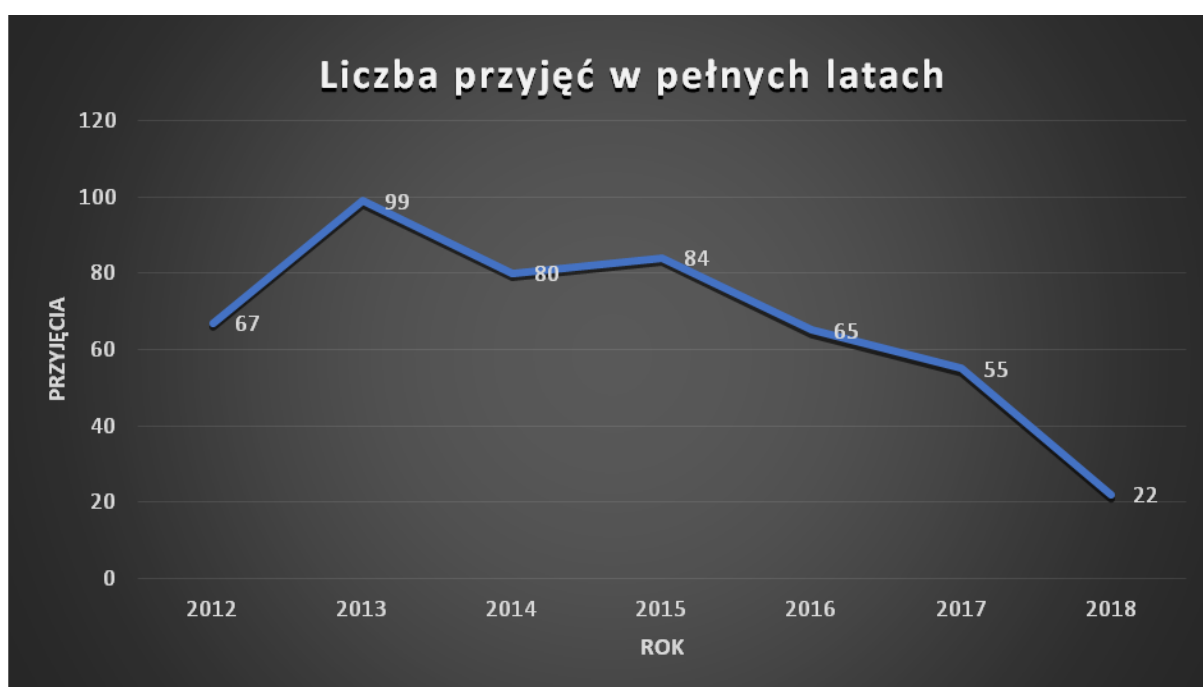
3.5 Komisja bioetyczna

Do opracowania wyników wykorzystanych w pracy doktorskiej zostały uzyskane informacje pochodzące z archiwalnej dokumentacji medycznej pacjentów z USK. Praca będąca badaniem retrospektywnym otrzymała pozytywną ocenę Komisji Bioetycznej.

4. Wyniki

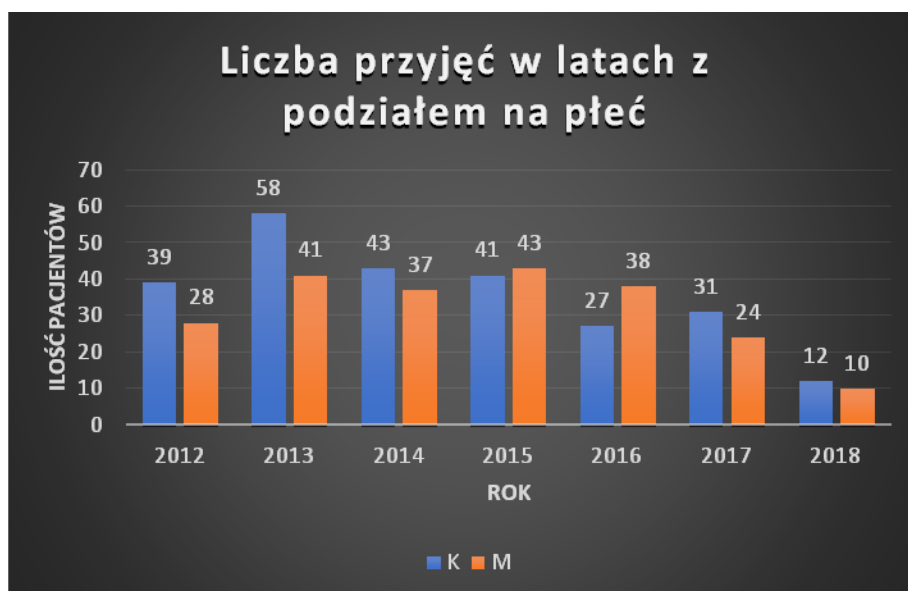
Analiza przyjętych pacjentów z rozpoznaniem N20.0 – N20.9

W okresie 01.06.2011 do 31.05.2019 roku na Oddział Nefrologii Pediatrycznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu zostało przyjętych 528 pacjentów z rozpoznaniem kamicy układu moczowego (286 dziewczynek oraz 242 chłopców), co stanowiło około 4,35% wszystkich hospitalizacji ww. okresie. Określono następnie liczbę hospitalizacji w kolejnych pełnych latach badanego okresu i zauważono, że najwięcej dzieci zostało skierowanych do Kliniki Nefrologii Pediatrycznej z rozpoznaniem KUM w 2013 roku – było to 99 pacjentów. W kolejnych latach zachodziła już tendencja spadkowa w liczbie skierowań z tą kategorią ICD10. W roku 2018 było to jedynie 22 dzieci z KUM, a w pierwszych 5-ciu miesiącach 2019 roku wyłącznie 4 (ryc.8).



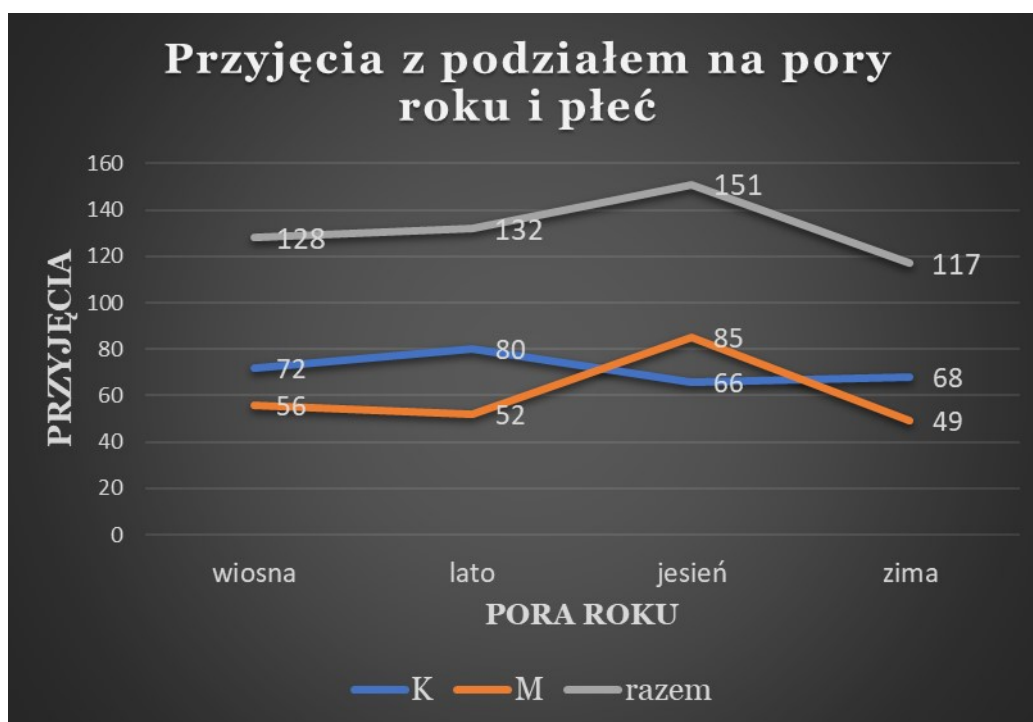
Ryc. 8. Liczba przyjętych pacjentów z rozpoznaniem N20.0 – N20.9 w Klinice Nefrologii Pediatrycznej w badanym okresie z uwzględnieniem pełnych lat.

Na przestrzeni analizowanego okresu spośród dzieci skierowanych do Kliniki celem diagnostyki kamicy układu moczowego jedynie w 2015r i 2016r dominowali chłopcy, w pozostałych dziewczynki (ryc. 9).



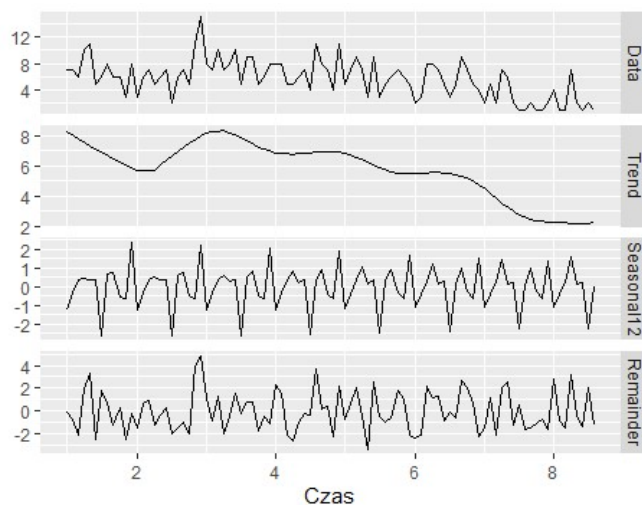
Ryc. 9. Liczba przyjętych pacjentów z rozpoznaniem N.20 – N20.9 na oddziale w kolejnych latach z podziałem na płeć (K – dziewczynki, M – chłopcy).

Weryfikacji poddano również pory roku, w których przyjęto ww. pacjentów, aby ocenić ewentualną sezonowość. Najwyższa liczba hospitalizacji została odnotowana jesienią i wynosiła 151, następnie latem 132, wiosną 128, a najmniejsza zimą – 117. Tu również liczba przyjętych dziewczynek w różnych porach roku wyraźnie przeważała nad liczbą przyjętych chłopców z wyjątkiem jesieni (ryc. 10).



Ryc. 10. Przyjęcia do Kliniki z podziałem na pory roku i płeć (K – dziewczynki, M – chłopcy).

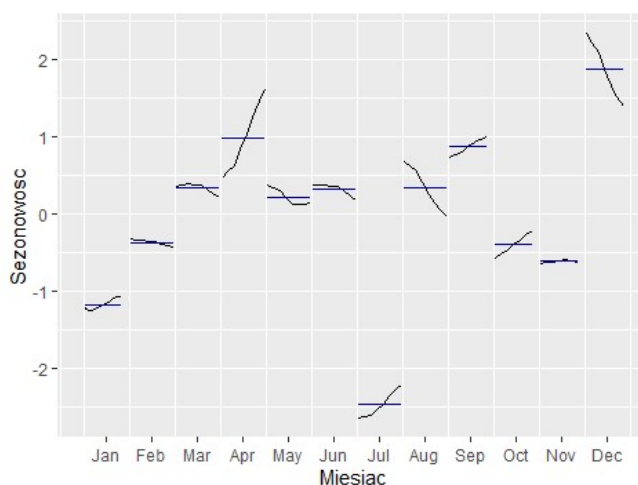
Zdecydowano się także na zobrazowanie rozkładu szeregu czasowego hospitalizacji z uwzględnieniem trendu i sezonowości dla badanej populacji dzieci (ryc. 11).



Ryc. 11. Wykres zawiera rozkład szeregu czasowego hospitalizacji na trend, sezonowość oraz błąd (nieredukowalne zakłócenia) w latach.

Z powyższego wykresu można wywnioskować występowanie malejącego trendu wielomianowego oraz ewidentną sezonowość roczną w hospitalizacji dzieci z rozpoznaniem ICD 10: N20.0 – N20.9.

Ponadto zobrazowano zmiany sezonowe z uwzględnieniem miesięcy dla analizowanych dzieci przyjętych do Kliniki Nefrologii Pediatricznej USK we Wrocławiu z rozpoznaniem KUM (ryc. 12).



Ryc. 12. Zmiany sezonowe w hospitalizacjach, gdzie pozioma kreska oznacza średnią dla każdego miesiąca. Wewnątrz kolumny odpowiadającej za każdy miesiąc można obserwować zmiany na przestrzeni lat.

Biorąc pod uwagę poszczególne miesiące w ciągu roku, to najczęściej przyjęć odnotowano w grudniu, a najmniej w lipcu. Uwzględniając natomiast płeć pacjenta, to najczęściej chłopców przyjęto w kwietniu, a dziewczynek w grudniu na przestrzeni roku kalendarzowego.

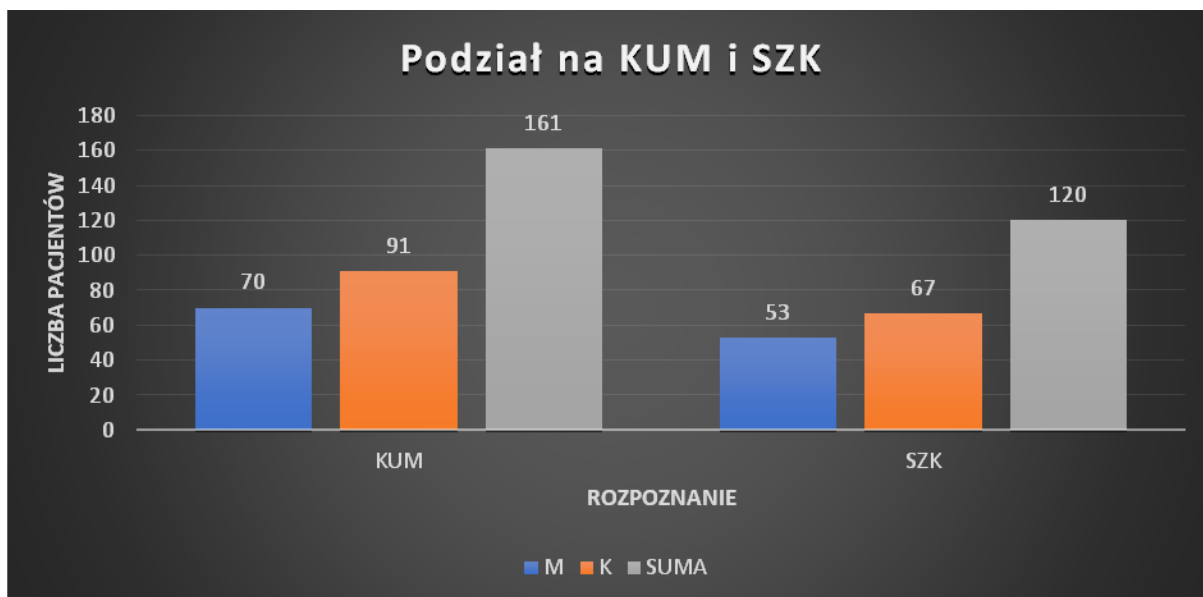
Retrospektywna analiza pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Z populacji dzieci skierowanych do Kliniki Nefrologii Pediatrycznej, czyli 528 pacjentów z rozpoznaniem kamicy układu moczowego, ostatecznie do analizy retrospektywnej włączono 281 pacjentów (po uwzględnieniu kryteriów wykluczenia). Również tutaj przeważały dziewczynki, stanowiły one ok. 56,23%, a chłopcy 43,77% (ryc. 13). Średnia wieku badanych wynosiła 10.04 lat \pm 5.43.



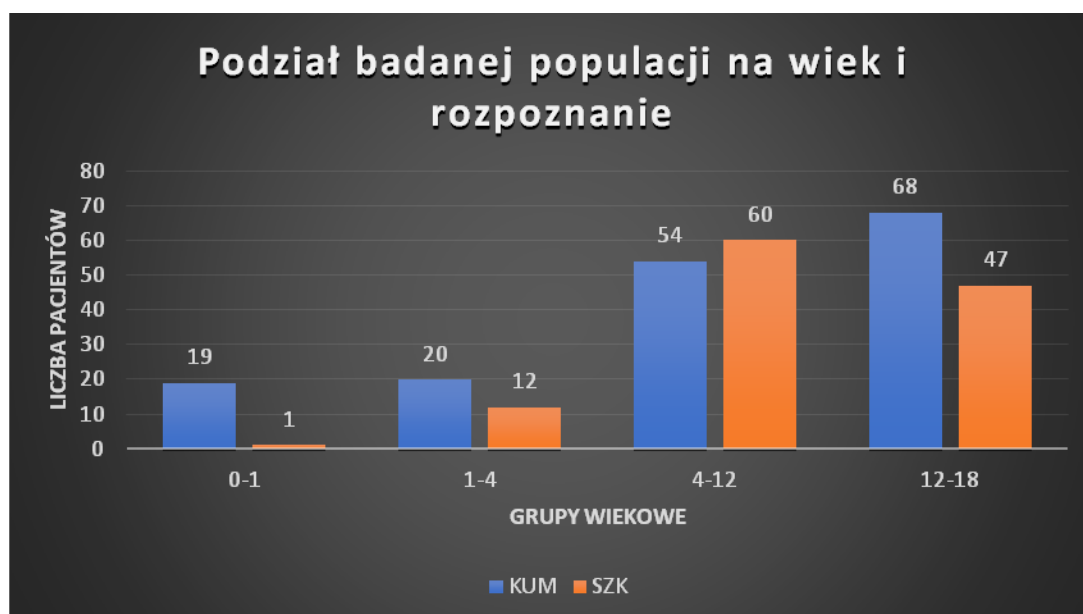
Ryc. 13. Podział badanych dzieci ze względu na płeć.

Grupa I, czyli grupa KUM – licząca 161 dzieci ze średnim wiekiem 9.85 lat \pm 5.86 lat, stanowiła 57,29% badanej populacji. Grupa II, czyli ze stanem zagrożenia kamicą (SZK) w liczbie 120 dzieci (średni wiek 10,3 lat \pm 4.82 lat), stanowiła natomiast 42,71%. Biorąc pod uwagę płeć, w obu grupach przeważały liczebnie dziewczynki. W grupie I stanowiły one 56,52% (91 dziewczynek), chłopcy 43,48% (70 chłopców). W grupie SZK było to odpowiednio 55,83% (67 dziewczynek) i 44,17% (53 chłopców) (ryc. 14).



Ryc. 14. Podział analizowanych pacjentów na grupy KUM i SZK oraz płeć dziecka (K – dziewczynki, M – chłopcy).

Następnie, biorąc pod uwagę wiek dziecka, całą analizowaną populację podzielono na podgrupy wiekowe: 0 – 1 lat (20 pacjentów), 1 – 4 lat (32 pacjentów), 4 – 12 lat – (114 pacjentów) oraz 12 – 18 lat – (115 pacjentów) – rycina 15.

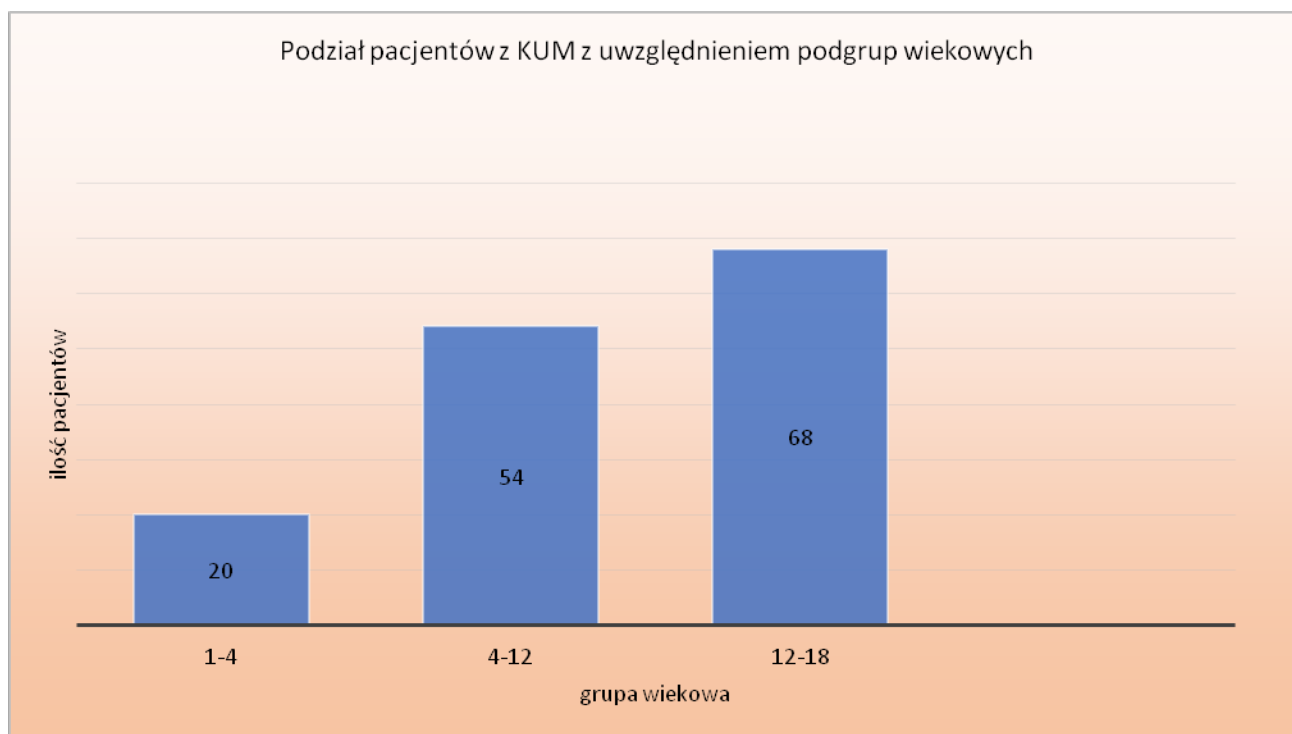


Ryc. 15. Podział pacjentów ze względu na wiek i przynależność do grupy KUM lub SZK.

Przyjęto zasadę prowadzenia analizy oceny czynników zagrożenia kamicą dróg moczowych dla grup dzieci z KUM i z SZK z uwzględnieniem ewentualnych różnic i wzajemnych korelacji. Zdecydowano się jednak na wykluczenie niemowląt ze wspólnej analizy interakcji, gdyż było to jedynie 19 dzieci z KUM oraz jeden pacjent z SZK. Populacja ta została przeanalizowana oddzielnie. W związku z powyższym wyłączeniem pozostała grupa liczyła 261 dzieci, wśród których 142 tj. 54,4% to pacjenci z KUM a 119, czyli 45,6% z SZK. W grupie z KUM było 62 chłopców i 80 dziewczynek, w grupie SZK odpowiednio 52 i 67 dzieci.

Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem KUM 1 – 18 lat

Analizowana grupa z KUM liczyła 142 osoby, również w niej przeważały dziewczynki tj. 80 w porównaniu do 62 chłopców. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w wieku 12 – 18 lat (68 dzieci), następnie 4 – 12 lat (54 dzieci) i 1 – 4 lat (20 dzieci) – rycina 16.



Ryc. 16. Podział dzieci z grupy KUM z uwzględnieniem wieku pacjenta (po wykluczeniu niemowląt).

W tabeli nr 4 przedstawiono charakterystykę biochemiczną badanej populacji dzieci z KUM z uwzględnieniem podgrup wiekowych.

parametr \ wiek	1 - 4 lat	4 - 12 lat	12 - 18 lat
Na [mmol/l]	136.750 ± 2.971	138.426 ± 2.160	139.382 ± 1.877
K [mmol/l]	4.243 ± 0.303	4.259 ± 0.301	4.308 ± 0.385
Ca [mg/dl]	10.225 ± 0.395	10.021 ± 0.351	10.011 ± 0.430
iPTH [pg/ml]	27.287 ± 19.308	27.880 ± 15.403	29.782 ± 10.744
25(OH)D ₃ [ng/ml]	25.439 ± 8.231	22.887 ± 8.563	19.983 ± 7.578
kreatynina [mg/dl]	0.475 ± 0.056	0.619 ± 0.090	0.829 ± 0.122
kw. moczowy [mg/dl]	3.395 ± 0.740	4.169 ± 1.135	4.979 ± 1.080
mocznik [mg/dl]	23.350 ± 5.815	24.185 ± 5.818	22.485 ± 5.669
P [mg/dl]	5.074 ± 0.563	4.848 ± 0.863	4.129 ± 0.748
FA [j.m./l]	232.471 ± 45.570	260.081 ± 76.952	173.600 ± 193.948
cholesterol całk. [mg/dl]	204.500 ± 4.950	161.524 ± 27.206	164.806 ± 28.434

Tab. 4. Charakterystyka biochemiczna dzieci z KUM na podstawie wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczanych w krwi.

Hiperkalcemię stwierdzono jedynie u jednego pacjenta – z podgrupy 1 – 4 lat. Żaden z pacjentów z KUM nie miał rozpoznanej nadczynności przytarczyc. Należy podkreślić, że ok. 52,1% pacjentów miało oznaczony we krwi poziom witaminy 25(OH)D₃, z czego u 22,6% był on poniżej 15 ng/ml a wartość maksymalna dla tego parametru u badanych wyniosła 39,54 ng/ml.

Tylko jeden pacjent nie spełniał normy dla stężenia jonów potasu, tzn. zanotowano hipokaliemię u pacjenta z podgrupy 12 – 18 lat.

U 12 chorych (tj. 8,8% dzieci z KUM) zdiagnozowano hiperfosfatemię: 2 osoby z najmłodszej podgrupy, 9 ze średniej, oraz 1 pacjent z podgrupy wiekowej 12 – 18 lat. Średnia wartość stężenia jonów fosforanowych wynosiła 5,83 mg/dl.

Z kolei, przekroczoną normę dla stężenia kreatyniny we krwi (średnia: 1,09 mg/dl) miało 4 pacjentów z KUM, wszyscy należeli do najstarszej podgrupy wiekowej.

Hiperurykemię zdiagnozowano u 2 osób, po jednym dziecku z podgrup wiekowych 4 – 12 i 12 – 18 lat (odpowiednio 8,6 i 7,7mg/dl). Pacjenci ci nie mieli innych przesunięć w parametrach biochemicznych krwi wymienionych w tabeli nr 4.

W tabeli nr 5 przedstawiono wybrane parametry biochemiczne moczu dobowego/porcji moczu (średnie wartości wraz z ich odchyleniami standardowymi) u pacjentów z KUM.

wiek parametr	1 - 4 lat	4 -12 lat	12 - 18 lat
wyd. wapnia [mg/kg/24h]	3.276 ± 1.973	3.368 ± 2.025	2.719 ± 1.441
Ca/kr [mg/mg]	0.219 ± 0.149	0.182 ± 0.106	0.180 ± 0.200
wyd. fosforu [mg/kg/24h]	14.782 ± 9.480	13.076 ± 5.814	8.903 ± 4.894
P/kr [mg/mg]	0.990 ± 0.348	0.730 ± 0.334	0.495 ± 0.162
wyd. kwasu moczowego [mg/kg/24h]	14.177 ± 4.477	11.155 ± 4.585	7.358 ± 3.407
wyd. kwasu szczawiowego [mg/1,73m ² /24h]	61.459 ± 31.822	52.448 ± 17.163	44.449 ± 13.111
wyd. magnezu [mg/kg/24h]	2.828 ± 1.368	2.562 ± 3.662	1.420 ± 0.660

Tab. 5. Średnie wartości parametrów oznaczonych w moczu dobowym i w porcji wraz z odchyleniem standardowym w poszczególnych podgrupach wiekowych pacjentów z KUM.

Hiperkalcuria wystąpiła u 24,6% pacjentów z KUM. Największy odsetek stwierdzono w podgrupie 4 – 12 lat – 34,8%, kolejno w 1 – 4 lat 31,2% a w najstarszej podgrupie jedynie u 16,7% dzieci. Średnie wartości wydalania wapnia z moczem były najwyższe również w podgrupie 4 – 12 lat. Z kolei wskaźnik Ca/kreatynina był przekroczony u 40 pacjentów, z czego największy odsetek występowania był w podgrupie 1 – 4 lat – niemal u 50%, a najniższy u najstarszych dzieci – 19,4%.

Hiperfosfaturia wystąpiła u 9,3% chorych z KUM, najczęściej w podgrupie 1 – 4 lat – u co 4 dziecka, najrzadziej natomiast w najstarszej podgrupie wiekowej, jedynie u 3%. Wskaźnik P/kreatynina został przekroczony u 25 dzieci, osiągając najwyższy odsetek w najmłodszej podgrupie (55.6%), a najniższy, tj. 4,5%, w najstarszej podgrupie wiekowej.

Hiperurykozuria obserwowano u 31% chorych z KUM. W poszczególnych podgrupach kształtowało się to odpowiednio, zaczynając od najmłodszych: 68,8%, kolejno 42,6% i u najstarszych 13,6%.

Hiperoksalurię odnotowano u niemal połowy, tj. 49,2%, dzieci z KUM. Biorąc pod uwagę rozdział na podgrupy wiekowe, najwyższy odsetek stwierdzono w podgrupie 4-12 lat

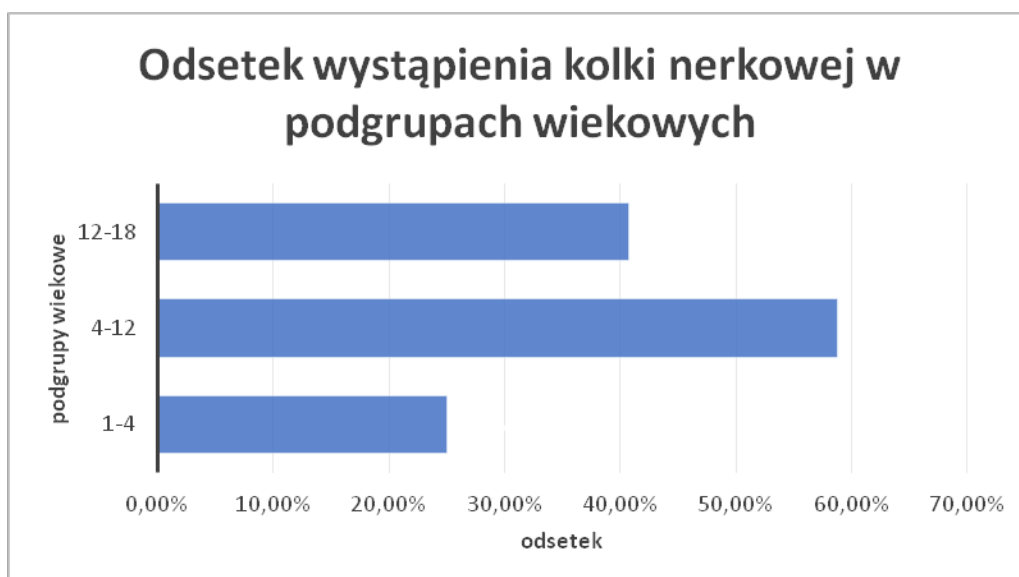
56,5% i był on niewiele wyższy niż u dzieci w wieku 1 – 4 lat (56,2%), z kolei najniższy spostrzeżono w najstarszej podgrupie, tj. 41,9%.

Magnez był jedynym inhibitorem krystalizacji oznaczanym podczas pobytu na oddziale. Hipomagnezurię odnotowano u 54,7% pacjentów z KUM, najwyższy odsetek odnotowano w podgrupie dzieci najstarszych – 73,8%, a najniższy w najmłodszych, tj. 18,8%.

Analiza objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z KUM obejmowała ocenę występowania krwimoczcu oraz bólu brzucha o różnej lokalizacji i promieniowaniu. Dolegliwości bólowe wystąpiły u 100 pacjentów (70,4%), z czego 15% na oddziale, 82% w przeszłości i 3% zarówno na oddziale, jak i w wywiadzie. Ból kolkowy wystąpił u 67 chorych, tj. 47% dzieci z KUM, a odsetek występowania tej dolegliwości w podgrupach wiekowych przedstawiono szczegółowo na rycinie nr 17.

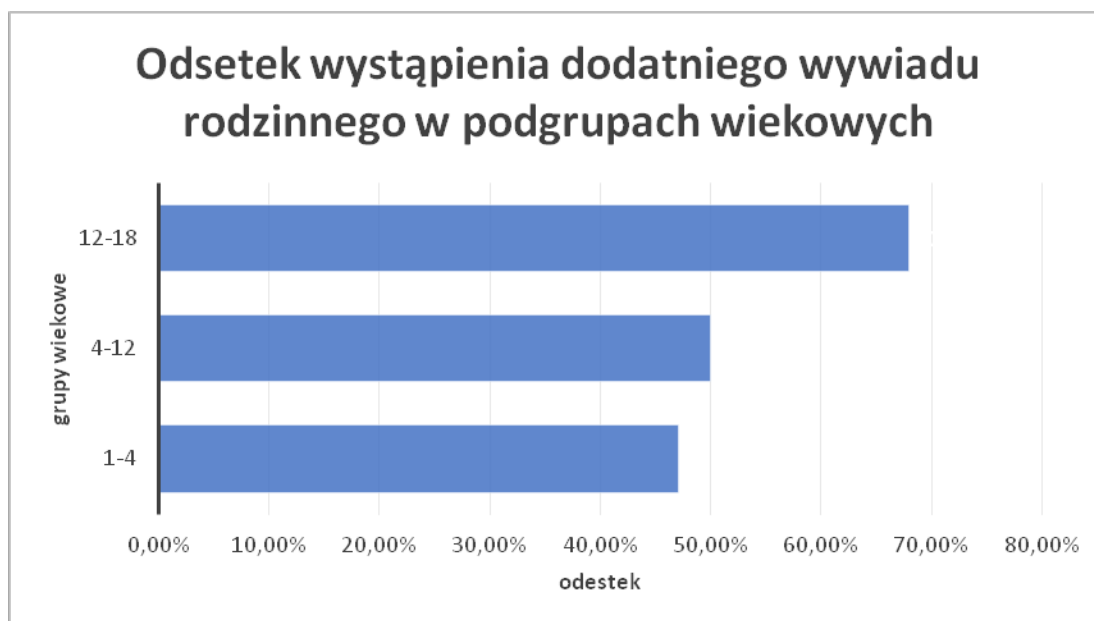
Krwimoczcz odnotowano jedynie u 13 pacjentów z KUM (u 9 w przeszłości i u 4 na oddziale).

Z kolei krwinkomocz wystąpił u 43% (tj. 61) dzieci, przy podziale na podgrupy wiekowe odsetki wynosiły: u najmłodszych 35%, średnich wiekowo dzieci 38,9% oraz najwyższy w najstarszej podgrupie – 48,5%. Ze względu na czas wystąpienia wspomnianego krwinkomoczcu to stwierdzono go u 31 osób na oddziale, u 26 przed przyjęciem na oddział, natomiast u 4 pacjentów przed i w czasie pobytu na oddziale.



Ryc. 17. Odsetek wystąpienia kolki nerkowej w poszczególnych podgrupach wiekowych dzieci z KUM.

Obciążony wywiad rodzinny w kierunku kamicy układu występował u 57 dzieci, co stanowiło 58,8% analizowanej populacji. Wywiad rodzinny w dokumentacji medycznej pacjenta był określony w historii choroby jako dodatni/ujemny. Rozkład częstości występowania dodatniego wywiadu rodzinnego z uwzględnieniem poszczególnych podgrup wiekowych dla dzieci z KUM przedstawia ryc. 18.



Ryc. 18. Odsetek wystąpienia dodatniego wywiadu rodzinnego w podgrupach wiekowych.

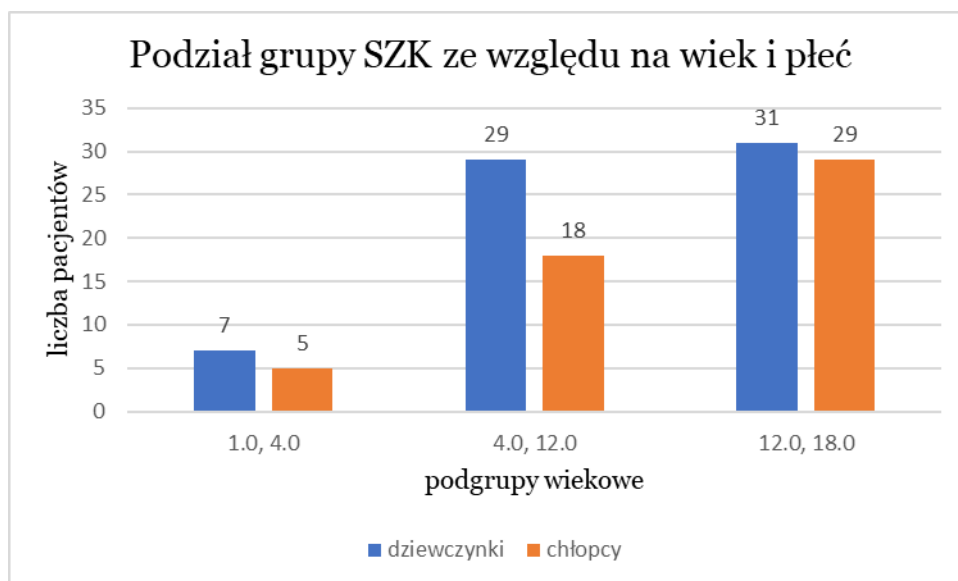
Z kolei wady układu moczowego wystąpiły jedynie u 17 pacjentów z KUM (co stanowiło 11,97%), z czego ponad połowę przypadków (9 osób) odnotowano w podgrupie 4-12 lat (odsetek wyniósł 16,7%). Najczęstszą rozpoznaną wadą było wodonercze – 6rotnie, tj. 35,3%. Dwukrotnie stwierdzano zdwojenie moczowodu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, wielotorbielowatość nerek, a w pojedynczych przypadkach: hipoplazja nerki, marskość nerki, nerka podkowiasta, zdwojenie nerki oraz zwężenie moczowodu.

Ponieważ rozważano ZUM jako katalizator transformacji SZK w KUM, stąd występowanie ZUM w przeszłości oraz na oddziale potraktowano jako obecne. ZUM wzmiankowano u 35 pacjentów, czyli 24,65% populacji. Najwyższy odsetek odnotowano w podgrupie 1-4 lat – aż 55%, natomiast najmniejszy w 12-18 lat tylko 17,6%.

Przeprowadzając analizę występowania współchorobowości u chorych z KUM, nie odnotowano przypadku cukrzycy, NT było rozpoznane u 4 dzieci (tj. 2,8%), a hipercholesterolemia była obecna u 11% chorych. Najczęstszym odnotowanym problemem medycznym w populacji KUM była otyłość, stwierdzona ją u 12 chorych, tj. u 8,45%. Odsetki w poszczególnych podgrupach wiekowych poczynając od najmłodszych, wynosiły odpowiednio: 10%, 11,1% oraz 5,9%.

Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem SZK 1 – 18 lat

W populacji dzieci z SZK również dominowały dziewczynki w każdej podgrupie wiekowej, najliczniej w wieku 4 – 12 lat (ryc. 19).



Ryc. 19. Podział pacjentów z SZK na podgrupy wiekowe i płeć (ze wspomnianym wykluczeniem niemowląt; K – dziewczynki, M – chłopcy).

W tabeli nr 6 przedstawiono charakterystykę biochemiczną badanej populacji dzieci z SZK z uwzględnieniem podgrup wiekowych.

parametr \ wiek	1 - 4 lat	4 - 12 lat	12 - 18 lat
Na [mmol/l]	137.917 ± 1.621	138.583 ± 1.749	138.936 ± 2.181
K [mmol/l]	4.397 ± 0.422	4.313 ± 0.357	4.325 ± 0.327
Ca [mg/dl]	9.892 ± 0.193	9.928 ± 0.351	9.902 ± 0.380
iPTH [pg/ml]	25.233 ± 15.145	32.128 ± 15.354	35.845 ± 15.432
25(OH)D3 [ng/ml]	36.980 ± 9.786	23.610 ± 11.905	20.523 ± 9.089
kreatynina [mg/dl]	0.497 ± 0.065	0.604 ± 0.083	0.826 ± 0.129
kw. moczowy [mg/dl]	3.950 ± 0.882	4.117 ± 0.945	4.830 ± 1.197
mocznik [mg/dl]	23.000 ± 7.447	24.750 ± 6.158	23.170 ± 6.012
P [mg/dl]	5.317 ± 0.327	5.082 ± 0.453	4.309 ± 0.584
FA [j.m./l]	243.222 ± 96.504	290.439 ± 68.258	177.824 ± 120.213
cholesterol całk. [mg/dl]	Brak danych	162.476 ± 29.180	171.692 ± 35.761

Tab. 6. Charakterystyka biochemiczna dzieci z SZK w oparciu o wybrane parametry laboratoryjne oznaczane w krwi.

Hiperkalcemię stwierdzono jedynie u 1 pacjenta z podgrupy 12 – 18 lat. Żadne z dzieci z SZK nie miała rozpoznanej nadczynności przytarczyc. Metabolit 25(OH)D₃ został oznaczony u niemal połowy pacjentów z SZK, z czego u 25% dzieci wykryto jego niedobór, a wartość minimalna wyniosła 5,68 ng/ml.

U 4 pacjentów stwierdzono zaburzenia w stężeniu jonu potasu we krwi. Hiperkaliemia wystąpiła 3 krotnie (2 dzieci z podgrupy 4 – 12 lat oraz 1 pacjent z 12 – 18 lat) oraz hipokaliemia u jednego dziecka z podgrupy 4 – 12 lat.

U 10 chorych z SZK stwierdzono hiperfosfatemię, z czego 80% przypadków dotyczyło pacjentów z podgrupy 4 – 12 lat. Najwyższe stężenia dla tego parametru odnotowano u najmłodszych a najniższe u najstarszych dzieci.

W analizowanej populacji z SZK jedynie u 2 pacjentów (z najstarszej podgrupy) odnotowano hiperurykemię i maksymalne stężenie dla tego parametru wyniosło 7.4 mg/dl.

Przekroczoną normę dla kreatyniny (średnia wartość dla tej grupy dzieci: 1,05 mg/dl) we krwi miało 5 pacjentów z SZK, wszyscy należeli do najstarszej podgrupy wiekowej.

W zakresie pozostałych parametrów wymienionych w tabeli nr 6 nie stwierdzono odchyień od normy.

W tabeli nr 7 przedstawiono wybrane parametry biochemiczne moczu dobowego (średnie wartości wraz z ich odchyleniami standardowymi) oraz u pacjentów z SZK.

wiek parametr	1 - 4 lat	4 -12 lat	12 - 18 lat
wyd. wapnia [mg/kg/24h]	3.073 ± 1.806	2.370 ± 1.492	2.785 ± 2.063
Ca/kr [mg/mg]	0.178 ± 0.103	0.134 ± 0.110	0.200 ± 0.427
wyd. fosforu [mg/kg/24h]	17.352 ± 5.459	15.643 ± 6.906	9.732 ± 5.636
P/kr [mg/mg]	0.897 ± 0.367	0.686 ± 0.213	0.470 ± 0.198
wyd. kwasu moczowego [mg/kg/24h]	15.657 ± 2.867	12.579 ± 4.048	7.958 ± 4.552
wyd. kwasu szczawowego [mg/1,73m ² /24h]	58.663 ± 18.045	51.184 ± 20.750	46.837 ± 16.255
wyd. magnezu [mg/kg/24h]	2.865 ± 1.505	2.139 ± 1.070	1.894 ± 3.279

Tab. 7. Średnie wartości parametrów oznaczonych w moczu dobowym i w porcji wraz z odchyleniem standardowym w poszczególnych podgrupach wiekowych pacjentów z SZK.

Z kolei ZUM towarzyszył 28 pacjentom z SZK (tj. 23,5%). Najwyższy odsetek występowania stwierdzono w podgrupie 1 – 4 lat – 50%, u dzieci: 12 – 18 lat 27,7% a najniższy w średniej podgrupie wiekowej – 15%.

Hiperkalcuria w populacji dzieci z SZK obecna była w 18,75% przypadków. Najczęściej to zaburzenie występowało w podgrupie dzieci 1 – 4 lat – 25,0%, kolejno w wieku 12 – 18 lat w 22,7%, a najniższy odsetek tj. 14,3% odnotowano dla badanych w wieku 4 – 12 lat. Z kolei wskaźnik Ca/kreatynina u 19 (ok. 16%) chorych był powyżej normy. Najwyższy odsetek odnotowano w podgrupie wiekowej 1 – 4 lat, gdzie wyniósł on 25%, gdy tymczasem dla pozostałych dzieci wynosił ok. 15%.

Hiperfosfaturia została odnotowana u 19,8% dzieci z SZK. Najwyższy odsetek pacjentów z przekroczoną granicą normy dla wydalania fosforu z moczem występował u najmłodszych dzieci tj. 25%, a w kolejnych podgrupach wiekowych wynosił on odpowiednio: 12,8% i 3%. Wskaźnik P/kreatynina był przekroczony u 32 pacjentów z SZK. Najczęściej miało to miejsce w najmłodszej podgrupie wiekowej tj. w 72,7%, a najrzadziej u najstarszych dzieci – jedynie w 7%.

W analizowanej populacji dzieci z SZK hiperurykozuria była obserwowana niemal u połowy pacjentów tj. 49,1%. Osiągając najwyższy odsetek w podgrupie 1 – 4 lat 91,7%, następnie 62,5% w średniej podgrupie wiekowej, a najmniejszy u najstarszych dzieci tj. 20,5%

Z kolei hiperoksalurię odnotowano u 50,45% pacjentów grupy SZK. Najczęściej występowała ona u najmłodszych badanych dzieci tj. w 66,7% i u niemal połowy w pozostałych podgrupach wiekowych (48,2% oraz u najstarszych - 48,8%).

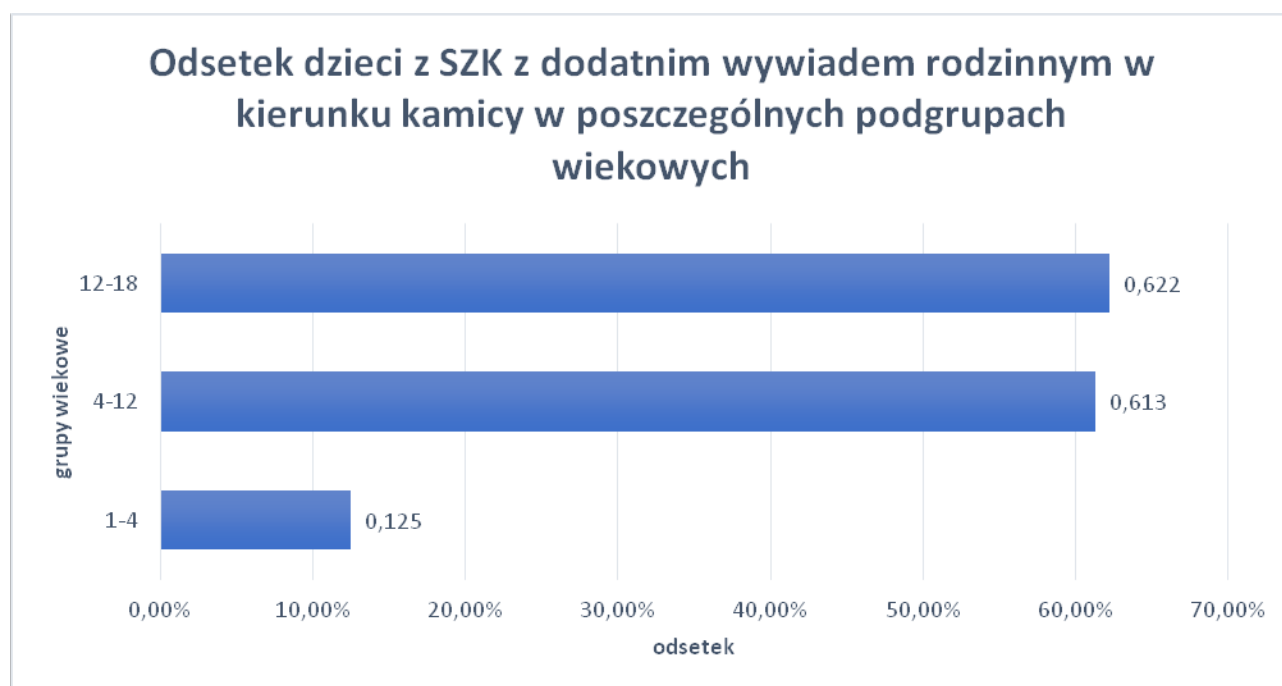
Jon magnezu był jedynym inhibitorem krystalizacji odnotowanym w analizowanym materiale wśród badań laboratoryjnych. Hipomagnezurię odnotowano u 48,6% dzieci z SZK, a najczęściej stwierdzano ją podgrupie dzieci tj. w 81,4%, a najrzadziej w najmłodszej – jedynie w 16,7%.

Analiza objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z SZK wykazała przede wszystkim występowanie bólu brzucha o różnej lokalizacji i promieniowaniu. Dolegliwości bólowe wystąpiły u 78 pacjentów (65,5%), z czego 10,26% na oddziale, 87,18% w przeszłości i 2,56% zarówno na oddziale, jak i w wywiadzie. Ból o charakterze kolki odnotowano u 39 chorych, tj. 32,8% osób z SZK, z czego tylko u jednego chorego podczas hospitalizacji.

Krwiomocz odnotowano u 9 pacjentów z SZK (u 8 w przeszłości i u jednego na oddziale).

Z kolei krwinkomocz wystąpił u 42, tj. 35,3%, dzieci z SZK, u 7 pacjentów podczas pobytu na oddziale, u 34 wystąpił przed hospitalizacją, natomiast u 1 badanego przed i w czasie pobytu na oddziale.

Analiza rodzinnej obecności kamicy układu moczowego w grupie SZK wykazała obciążony wywiad występowaniem kamicy u 56,6% dzieci. Najwyższy odsetek odnotowano w podgrupie wiekowej 4 – 12 lat, tj. 62,2%, niewiele mniejszy dla wieku 12 – 18 lat tj. 61,3% i tylko u 12,5% najmłodszych pacjentów.



Ryc. 20. Odsetek dzieci z SZK obciążonych rodzinnym występowaniem kamicy w poszczególnych podgrupach wiekowych.

Z kolei wady układu moczowego wystąpiły jedynie u 6 pacjentów ze SZK, co stanowiło 5% badanej populacji. Najczęstszą rozpoznaną wadą była torbiel nerki – u 33,3%, w pojedynczych przypadkach wystąpiły: hipoplazja nerki, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, wodonercze oraz zdwojenie układu kielichowo miedniczkowego.

Analiza współchorobowości u chorych z SZK odnotowano po jednym przypadku cukrzycy (tj. 0,84%) oraz NT (tj. 0,84%). Otyłość odnotowano jedynie u 8 chorych tj. 6,72% badanej populacji. Biorąc pod uwagę podgrupy wiekowe, otyłość stwierdzono u najmłodszych w 8,3%, kolejno w 5% dla średniej podgrupy oraz u najstarszych dzieci 8,5%. Najczęściej natomiast stwierdzono hipercholesterolemię – obecna u 14,9% dzieci z SZK.

Charakterystyka niemowląt

Analizowana populacja dzieci w podgrupie 0 – 1 lat obejmowała 19 niemowląt z KUM oraz dziecko z SZK. W tabeli nr 8 przedstawiono charakterystykę biochemiczną tej grupy.

rozpoznanie parametr	KUM	SZK
Na [mmol/l]	138.211 ± 1.548	136.000
K [mmol/l]	4.803 ± 0.385	5.390
Ca [mg/dl]	10.484 ± 0.367	10.500
iPTH [pg/ml]	20.255 ± 6.632	16.400
25(OH)D3 [ng/ml]	41.408 ± 14.209	b/d
kreatynina [mg/dl]	0.394 ± 0.047	0.410
kw. moczowy [mg/dl]	3.794 ± 0.047	3.700
mocznik [mg/dl]	16.737 ± 7.078	20.000
P [mg/dl]	6.084 ± 0.523	6.200
cholesterol całk. [mg/dl]	143.833 ± 39.892	108.000

Tab. 8. Charakterystyka biochemiczna niemowląt w oparciu o wybrane parametry laboratoryjne oznaczone we krwi (grupa KUM 18 pacjentów; grupa SZK 1 pacjent).

Hiperkalcemię wykryto u 3 pacjentów z KUM. Żaden z pacjentów nie miał rozpoznanej nadczynności przytarczyc. Wśród niemowląt odnotowano dla 25(OH)D3 wartości w zakresie 26,06 – 72,67 ng/ml.

U 4 dzieci z KUM odnotowano hiperkaliemię, 2 hiperfosfatemię. Pozostałe parametry wymienione w tabeli 8 dla dzieci z KUM nie przedstawiały odchyień od normy.

W tabeli nr 9 przedstawiono wybrane parametry biochemiczne moczu dobowego/porannej porcji moczu (16/4; średnie wartości wraz z ich odchyleniami standardowymi) dla niemowląt z KUM i z SZK.

rozpoznanie parametr	KUM	SZK
wyd. wapnia [mg/kg/24h]	5.266 ± 2.407	8.510
Ca/kr [mg/mg]	0.404 ± 0.254	0.430
wyd. fosforu [mg/kg/24h]	10.786 ± 8.125	18.860
P/kr [mg/mg]	0.726 ± 0.475	0.960
wyd. kwasu moczowego [mg/kg/24h]	12.397 ± 2.736	27.680
wyd. kwasu szczawiowego [mg/1,73m ² /24h]	59.488 ± 20.668	82.170
wyd. magnezu [mg/kg/24h]	2.590 ± 1.226	5.410

Tab. 9. Średnie wartości parametrów oznaczonych w moczu dobowym, jaki i w porcji wraz z odchyleniem standardowym dla niemowląt z KUM i SZK.

U 80% niemowląt, tj. 12, odnotowano hiperkalcurię, maksymalna wartość stężenia wapnia wyniosła 9,18 mg/kg/24h. Natomiast wskaźnik Ca/kreatyniny został przekroczony u 70,6% pacjentów.

Hiperfosfaturię stwierdzono u 13,3% niemowląt z KUM, a wskaźnik P/kreatynina był przekroczony u 41,2%.

Hiperurykozurię odnotowano u 53,3% tej populacji dzieci, podczas gdy hiperoksaluria u 64,3%.

Natomiast hipomagnezuria była obecna u 14,3% niemowląt z KUM.

Z objawów klinicznych zauważonych przez rodziców, odnotowano u 15,8% dzieci objawy niecharakterystyczne (niepokój) mogące sugerować ból brzucha. Krwimocz nie wystąpił u żadnego dziecka, krwinkomocz u 5, z czego u 3 pacjentów dotyczyły jego wystąpienie przed przyjęciem na oddział.

Obciążony wywiad rodzinny pod postacią obecności kamicy był podawany przez opiekunów dzieci u 64,7% dzieci.

Wady układu moczowego rozpoznano u 2 niemowląt (tj. 10,5%) pod postacią odpływu pęcherzowo moczowodowego oraz zdwojenia UKM.

Z współchorobowości dla tej populacji dzieci nie odnotowano przypadków cukrzycy ani NT. Jeden pacjent miał podwyższoną wartość cholesterolu.

Wyniki badań krwi jedyne go reprezentanta grupy niemowląt z SZK przedstawia tabela 8, podczas gdy wyniki badań oznaczanych z moczu znajdują się w tabeli 9. U tego dziecka nie zdiagnozowano wady układu moczowego, chorób współtowarzyszących, objawów, dodatniego wywiadu rodzinnego pod kątem obecności kamicy dróg moczowych.

Analiza porównawcza

Analiza porównawcza obejmowała porównanie pacjentów z 2 grup (KUM i SZK) pomiędzy odpowiedni podgrupami wiekowymi. Do tej analizy brano pod uwagę pacjentów w przedziale wiekowym 1 – 18 lat (po wykluczeniu niemowląt). W tabelach (nr: 10, 11, 12) przedstawiono porównywane parametry oraz zachodzący pomiędzy nimi współczynnik istotności (*p*). Kolorem żółtym zaznaczono parametry, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice, tj. $p < 0,05$.

parametr	współczynnik istotności (p)
wyd. wapnia [mg/kg/24h]	0.087
hiperkalcuria	0.253
Ca/kr [mg/mg]	0.695
Przekroczona norma Ca/kr	0.020
wydalanie fosforu [mg/kg/24h]	<0.001
hiperfosfaturia (odsetek)	0.002
P/kr [mg/mg]	<0.001
Przekroczona norma P/kr (odsetek)	<0.001
wyd. kwasu moczowego [mg/kg/24h]	<0.001
hiperurykozuria (odsetek)	<0.001
wyd. kwasu szczawiowego [mg/1,73m ² /24h]	0.009
hiperoksaluria	0.657
wyd. magnezu [mg/kg/24h]	0.064
hipomagnezuria (odsetek)	<0.001

Tab. 10. Analiza porównawcza parametrów oznaczanych z moczu pomiędzy KUM i SZK (po uwzględnieniu podziału na podgrupy wiekowe).

Analiza danych wykazała statystycznie istotną różnicę wartości ciężaru właściwego moczu pomiędzy odpowiednimi podgrupami wiekowymi pacjentów z KUM i SZK. Na podstawie przeprowadzonego testu różnicy średnich wartości, można odrzucić tezę, że wartości średnie są równe pomiędzy grupami ($p = 0,033$). W podgrupach wiekowych 1 – 4 lat oraz 12 – 18 lat wyższe wartości występowały u dzieci posiadających złóg w przeciwieństwie do podgrupy 4 – 12 lat.

Statystycznie częściej w grupie KUM niż w SZK wskaźnik Ca/kreatyniny przekraczał górną granicę normy ($p = 0,020$), najbardziej było to widoczne w podgrupie wiekowej 1 – 4 lat, gdzie 50% dzieci z KUM miało przekroczoną tę normę w porównaniu do 25% pacjentów z SZK. Inne parametry związane z wydalaniem wapnia z moczem nie wykazywały istotnej różnicy pomiędzy głównymi grupami: Ca/kr ($p = 0,695$), odsetek hiperkalcurii ($p = 0,253$) oraz wydalanie wapnia z moczem ($p = 0,087$). Każde z ww. oznaczeń miało wyższą wartość w grupie KUM z wyjątkiem podgrupy wiekowej 12 – 18 lat, w której dominowały dzieci z SZK.

Wszystkie parametry związane z wydalaniem fosforu cechowały się istotnością statystyczną: wskaźnik P/kr ($p < 0,001$), odsetek przekroczonej normy P/kr ($p < 0,001$), wydalanie fosforu z moczem ($p < 0,001$) oraz odsetek hiperfosfaturii ($p = 0,002$). Dla wymienionych powyżej parametrów stwierdzono wyższe wartości w podgrupach wiekowych u pacjentów z rozpoznaniem SZK.

Różnicę pomiędzy wydalaniem kwasu moczowego w badanej populacji były istotne statystycznie ($p < 0,001$), osiągając wyższe średnie wartości za każdym razem u pacjentów z SZK. Odsetek hiperurykozurii również był istotnie różny pomiędzy grupami ($p < 0,001$) i także wyższe wartości występowały w grupie SZK.

Wartości stężeń wydalanego kwasu szczawowego pomiędzy grupami były istotnie różne ($p = 0,009$). Wyższe wartości występowały razem z rozpoznaniem KUM w dwóch pierwszych podgrupach wiekowych (1 – 4 lat oraz 4 – 12 lat), odwrotnie do najstarszej. Odsetek hiperoksalurii nie wykazywał cech istotności ($p = 0,657$).

Wyniki dla inhibitora litogenezy, tj. magnezu, nie wykazały istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupami w dobowym wydalaniu tego elektrolitu z moczem (wyższe w KUM tylko w podgrupie 4 – 12 lat). Podczas gdy odsetek hipomagnezurii wykazywał już taką cechę, tj. $p < 0,001$. Pacjenci z KUM przeważali w każdej podgrupie oprócz wieku 12 – 18 lat, gdzie wyższy odsetek został odnotowany w grupie SZK.

W tabeli nr 11 przedstawiono analizę porównawczą parametrów oznaczanych we krwi pomiędzy dziećmi z KUM i z SZK (przy uwzględnionym podziale na podgrupy

wiekowe). Kolorem żółtym zaznaczono parametry, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice, tj. $p < 0,05$.

parametr	współczynnik istotności (p)
Na [mmol/l]	<0.001
K [mmol/l]	0.768
Ca [mg/dl]	0.046
iPTH [pg/ml]	0.484
25(OH)D3 [ng/ml]	0.131
kreatynina [mg/dl]	<0.001
norma kreatynina	0.046
kw. moczowy [mg/dl]	<0.001
mocznik [mg/dl]	0.457
P [mg/dl]	<0.001
hiperfosfatemia	0.012
FA [j.m./l]	<0,001

Tab. 11. Analiza porównawcza parametrów oznaczanych we krwi pomiędzy KUM i SZK (po uwzględnieniu podziału na podgrupy wiekowe).

W hospitalizowanej populacji dzieci pomiędzy średnimi stężeniami jonu sodu we krwi w grupach KUM i SZK wystąpiła istotnie statystycznie różnica ($p < 0,001$). Pacjenci ze stanem zagrożenia kamicą wykazywali wyższe stężenia tego elektrolitu niemal we wszystkich podgrupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 12 – 18 lat.

Średnie stężenie fosforu we krwi było istotnie statystycznie różne pomiędzy pacjentami z głównych grup ($p < 0,001$) – osiągając wyższe wartości u dzieci z SZK. Istotny odnotowano odsetek hiperfosfatemii ($p = 0,012$), nie mniej jednak dzieci z SZK dominowały tylko w podgrupie wiekowej 1 – 4 lat.

Istotnie statystycznie różnice ($p = 0,046$) zachodziły również pomiędzy średnimi stężeniami wapnia w badanej populacji. W każdej z podgrup wiekowych stężenie tego parametru było wyższe u pacjentów z KUM niż SZK.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic średnich stężeń dla 25(OH)D₃ pomiędzy odpowiednimi grupami. Najwyższe wartości zanotowano u najmłodszych dzieci i w każdym przedziale wiekowym wyższe wartości były obecne u pacjentów z SZK.

Pomiędzy grupą z KUM i z SZK wystąpiła istotnie statycznie różnica w stężeniu kwasu moczowego we krwi ($p < 0,001$). Pacjenci ze złogiem osiągnęli wyższe wartości tego parametru oprócz najmłodszej podgrupy wiekowej. Natomiast u najstarszych dzieci zarówno w grupie KUM, jak i SZK odnotowano najwyższe stężenia urykemii.

Średnie wartości kreatyniny wykazywały istotną statystycznie różnicę pomiędzy chorymi z KUM i SZK ($p < 0,001$), osiągając wyższe średnie wartości w grupie KUM z wyjątkiem podgrupy wiekowej 1 – 4 lat.

Poziom fosfatazy alkalicznej we krwi cechował się istotną statystycznie różnicą pomiędzy pacjentami z KUM i SZK ($p < 0,001$). W każdej podgrupie wiekowej dzieci z obecnym złogiem miały niższe średnie stężenia tego parametru. Inne wyniki badań z krwi nie wykazały istotnych różnic pomiędzy badanymi dziećmi z KUM a z SZK.

W tabeli nr 12 przedstawiono analizę porównawczą pozostałych danych medycznych uzyskanych z kart informacyjnych dzieci z KUM i SZK po uwzględnieniu podziału na podgrupy wiekowe (kolorem żółtym zaznaczono dane, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice, tj. $p < 0,05$).

parametr	współczynnik istotności (p)
kolka nerkowa	<0.001
ZUM (odsetek)	0.004
wady układu moczowego (odsetek)	0.126
Obciążony wywiad rodzinny (odsetek)	0.094
otyłość (odsetek)	0.846
cholesterol	-
krwinkomocz i krwiomocz	0.203

Tab. 12. Analiza porównawcza pozostałych danych medycznych pomiędzy dziećmi z KUM i z SZK (po uwzględnieniu podziału na podgrupy wiekowe).

W analizowanych grupach pacjentów różnice pomiędzy odsetkiem występowania wad układu moczowego nie były istotne statystycznie ($p = 0,119$). Pacjenci z KUM przeważali w podgrupach wiekowych 1 – 4 lat, 4 – 12 lat, natomiast w podgrupie 12 – 18 lat mieli porównywalny wynik z grupą SZK.

Odsetek występowania kolki nerkowej był istotnie różny pomiędzy grupami ($p < 0,001$), osiągając wyższą wartość u dzieci z KUM dla każdej podgrupy wiekowej.

W odniesieniu do ZUM – odsetek był statystycznie istotnie różny pomiędzy dziećmi z KUM a SZK i był on wyższy w grupie pacjentów ze złogiem z wyjątkiem najstarszej podgrupy wiekowej, tj. 12 – 18 lat.

Erytrocyturia o zmiennym nasileniu nie wykazywała różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami głównymi.

Oznaczenie istotności statystycznej dla różnicy średniego poziomu cholesterolu we krwi było niemożliwe z powodu braku tych danych medycznych w kartach informacyjnych dla dzieci z SZK w podgrupie wiekowej 1 – 4 lat. Wyższe wartości tego parametru odnotowano u pacjentów z SZK w wieku 4 – 12 lat, a u dzieci z KUM w podgrupie 12 – 18 lat.

Porównanie odsetka dzieci otyłych pomiędzy głównymi grupami nie wykazało istotnych różnic ($p = 0,846$), choć więcej otyłych dzieci ze złogiem występowało w 2 podgrupach wiekowych: 1 – 4 lat i 4 – 12 lat.

Niestety nie przeprowadzono podobnej analizy dla innych chorób, tj. NT, cukrzycy z powodu pojedynczych przypadków ich występowania wśród hospitalizowanych dzieci z rozpoznaniem ICD10: N20.0 – N20.9.

Ocena efektów leczenia

Ponownie hospitalizowanych było 34,43% dzieci z 281 badanych, chłopcy to niemal 60%. Istotną część tej populacji stanowili pacjenci z grupy KUM, tj. 73,29%, pozostałe 26,71% to dzieci z SZK.

Głównymi przyczynami ponownych przyjęć na oddział kliniczny w grupie dzieci z KUM były nawracające zakażenia układu moczowego, badania kontrolne (np. oceniające efekty zalecanej terapii, związane z analizą biochemiczną wydalonych złogów). Pozostałe ponowne hospitalizacje, tj. 44,1%, to nawracające bóle brzucha z/bez krwinkomoczu bądź z/bez nudności. Ból kolkowy zgłaszało co 5 dziecko z KUM. Tylko u 2 pacjentów z grupy KUM zaobserwowano w badaniu kontrolnym USG uformowanie się kolejnego złogu. Objawy dyzuryczne odnotowano u niemal połowy ponownie przyjętych pacjentów, tj. 46%. ZUM towarzyszyły głównie stany podgorączkowe (u 5,3% dzieci obserwowano temperaturę

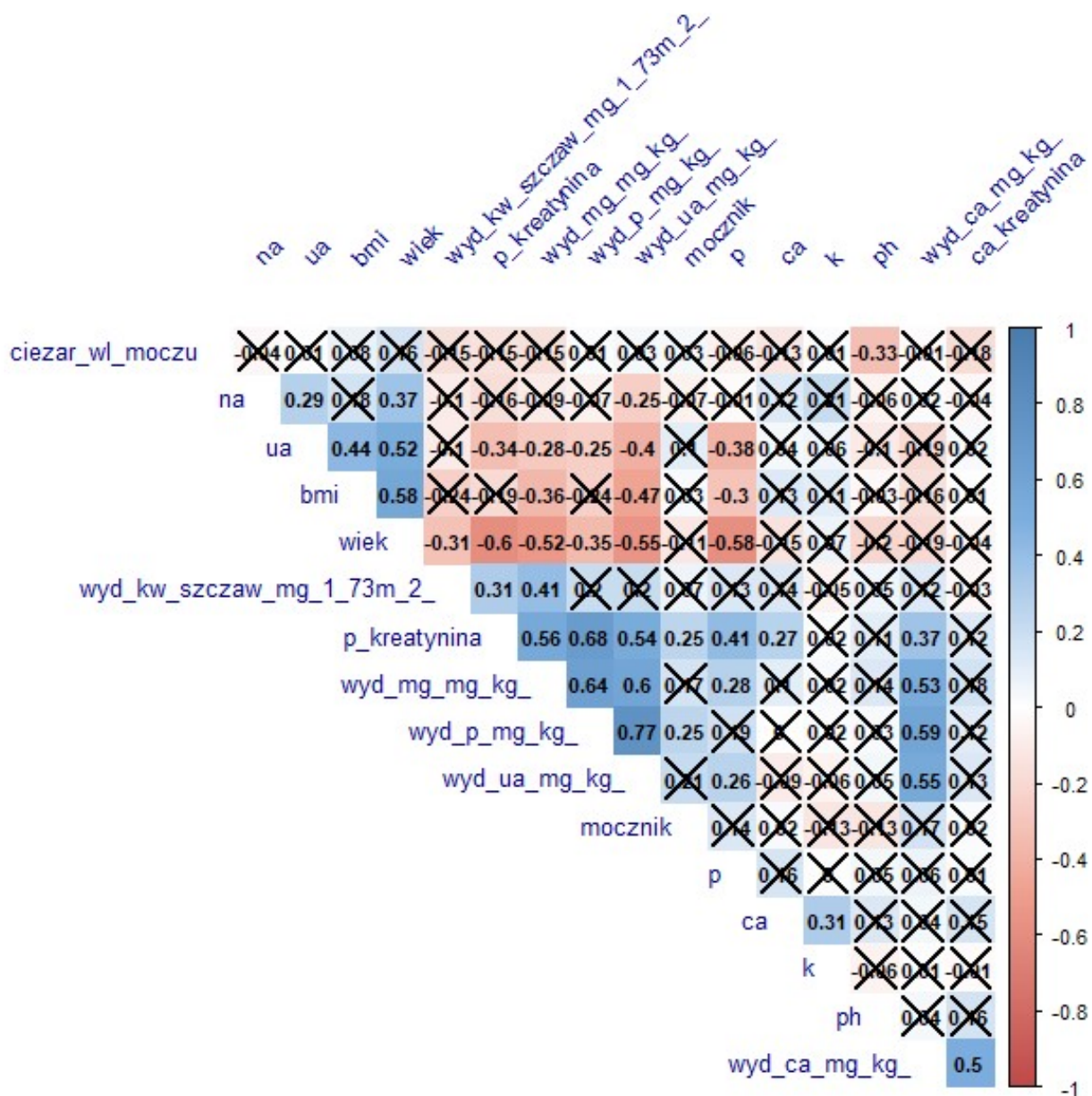
ciała powyżej 38.5C), bóle brzucha, a w ok. 3% przebiegały one ubogoobjawowo. Z posiewu moczu najczęściej hodowano bakterie: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*. W leczeniu ZUM stosowano celowaną farmakoterapię oraz leczenie objawowe. 61% powracających dzieci z KUM miało dodatni kamiczy wywiad rodzinny. Ponowna hospitalizacja miała miejsce średnio co 4 miesiące. Tylko jeden pacjent z grupy KUM miał odnotowane 6 pobyków szpitalnych, związanych z wydalaniem złoów. Na podstawie analizy kart informacyjnych nie można było ustalić obiektywnych informacji dotyczących stosowania przez opiekunów dzieci zaleceń dietetyczno-płynowych.

W grupie dzieci z SZK głównymi przyczynami ponownych przyjęć na oddział kliniczny były nawracające zakażenia układu moczowego i badania kontrolne (oceniające efekty zalecanej terapii). Pozostałe ponowne hospitalizacje, tj. 48.9%, to nawracające bóle brzucha z/bez krwinkomoczu bądź z/bez nudności. Ból kolkowy zgłaszały pojedyncze dzieci. Objawy dyzuryczne obserwowano u 73% ponownie przyjętych pacjentów. ZUM towarzyszyły głównie stany podgorączkowe, bóle brzucha, a 6% przebiegały one ubogoobjawowo. Z posiewu moczu najczęściej hodowano głównie bakterie: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. W leczeniu ZUM stosowano celowaną farmakoterapię oraz leczenie objawowe. W badaniu USG tej populacji badanych nie stwierdzono u żadnego dziecka uformowania złoju powyżej średnicy 3 mm. 35% powracających dzieci z SZK miało dodatni kamiczy wywiad rodzinny. Ponowna hospitalizacja miała miejsce średnio co 6 – 7 miesięcy. Na podstawie analizy kart informacyjnych nie można było ustalić informacji dotyczących stosowania przez opiekunów dzieci zaleceń dietetyczno-płynowych.

Najwięcej dzieci było hospitalizowanych 2 –krotnie, 10 dzieci 3 -krotnie. Dzieci hospitalizowane 3 – krotnie to głównie pacjenci z grupy KUM.

Analiza korelacji w grupach KUM i SZK

Na podstawie danych zawartych w korelogramie pacjentów z KUM (ryc. 21) wybrano tylko korelacje co najmniej umiarkowane, tj. powyżej współczynnika korelacji 0,4 oraz istotnie statystycznie.



Ryc. 21. Korelogram dla grupy KUM (1 – 18 lat), gdzie kolumny i wiersze to cechy. Kolorem niebieskim zaznaczono korelacja dodatnie, a czerwonym ujemne. Moc korelacji określa natężenie koloru oraz wartość liczbowa wpisana we wnętrzu kwadratu. Skreślone zostały korelacje nieistotne statystycznie.

Najwyższe dodatnie współczynniki korelacji odnotowano dla korelacji pomiędzy wydalaniem dobowym z moczem fosforu a:

- wydalaniem kwasu moczowego (współczynnik korelacji 0,77),
- wskaźnikiem P/kreatynina (współczynnik korelacji 0,68),

- wydalaniem magnezu (współczynnik korelacji 0,64),
- wydalaniem wapnia (współczynnik korelacji 0,59).

Wskaźnik P/kreatynina korelował również z:

- wydalaniem dobowym magnezu (współczynnik korelacji 0,56),
- wydalaniem dobowym kwasu moczowego (współczynnik korelacji 0,54),
- poziomem fosforu we krwi (współczynnik korelacji 0,41).

Dobowe wydalanie magnezu z moczem korelowało z:

- wydalaniem kwasu moczowego (współczynnik korelacji 0,6),
- wydalaniem wapnia (współczynnik korelacji 0,53),
- wydalaniem kwasu szczawiowego (współczynnik korelacji 0,41).

Dobowe wydalanie wapnia z moczem korelowało z:

- wydalaniem kwasu moczowego (współczynnik korelacji 0,55),
- wskaźnikiem Ca/kreatynina (współczynnik korelacji 0,5).

Wskaźnik BMI korelował ze stężeniem kwasu moczowego we krwi (współczynnik korelacji 0,44) oraz z wiekiem (współczynnik korelacji 0,58).

Wiek badanych pacjentów korelował ze stężeniem kwasu moczowego we krwi (współczynnik korelacji 0,52).

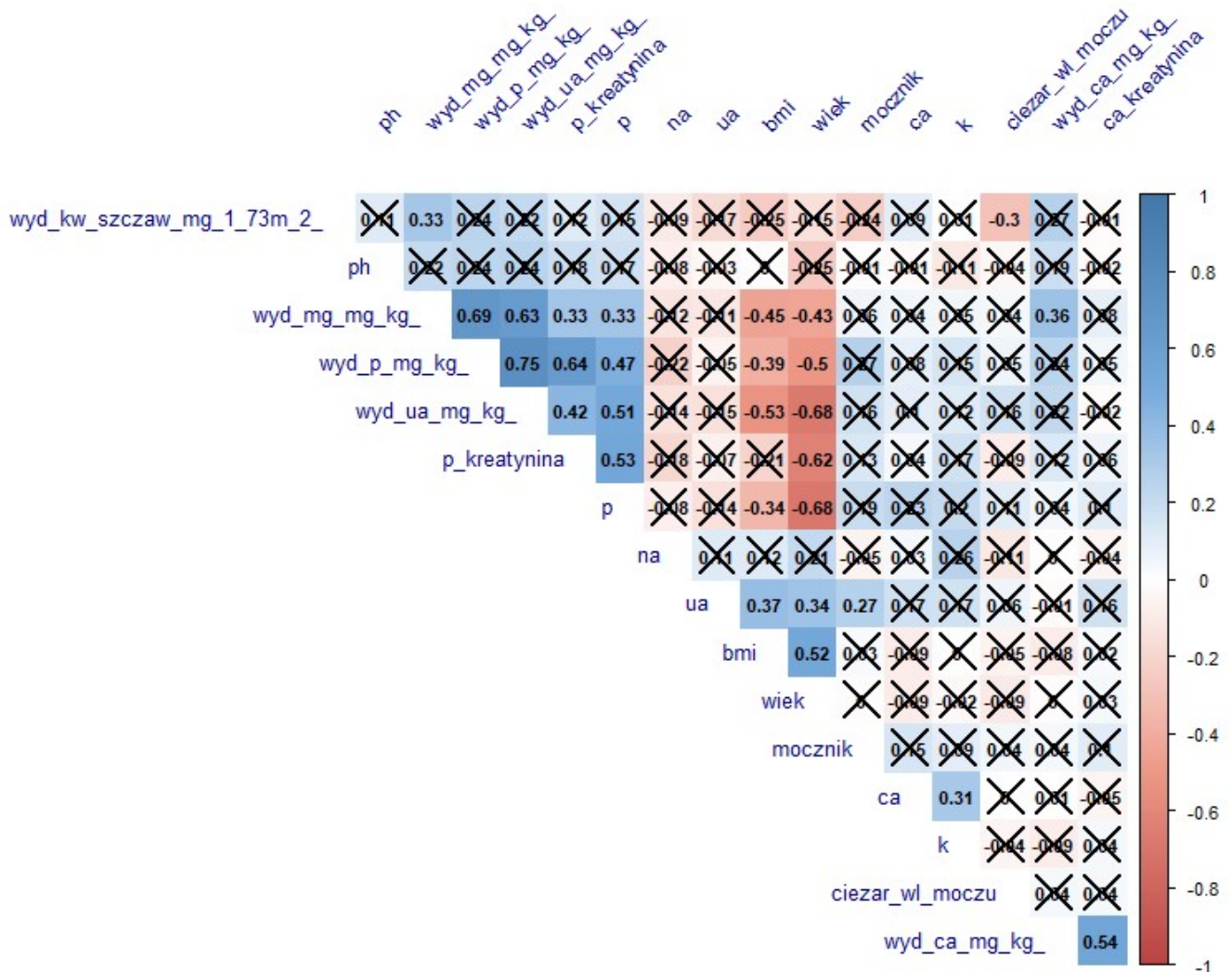
Ujemne korelacje dla dzieci z KUM stwierdzono pomiędzy wydalaniem kwasu moczowego (Ua) z moczem a:

- stężeniem Ua we krwi (współczynnik korelacji -0,4),
- ze wskaźnikiem BMI (współczynnik korelacji -0,47).

W podobny sposób korelował wiek pacjenta z:

- wydalaniem magnezu w moczu (współczynnik korelacji -0,52),
- wydalaniem kwasu moczowego z moczem (współczynnik korelacji -0,55),
- stężeniem fosforu we krwi (współczynnik korelacji -0,58),
- wskaźnikiem P/kreatynina (współczynnik korelacji -0,6).

Analogicznie oceniono występowania korelacji w grupie dzieci z SZK w wieku 1 – 18 lat (ryc. 22).



Ryc. 22. Korelogram dla grupy SZK (1 – 18 lat), gdzie kolumny i wiersze to cechy. Kolorem niebieskim zaznaczono korelacja dodatnie, a czerwonym ujemne. Moc korelacji określa natężenie koloru oraz wartość liczbową wpisaną we wnętrzu kwadratu. Skreślone zostały korelacje nieistotne statystycznie.

Również w tej grupie najmocniejsze korelacje były związane z jonem fosforu. Dobowe wydalenie fosforu z moczem korelowało dodatnio z:

- wydalaniem kwasu moczowego (0,75),

- wydalaniem magnezu (współczynnik korelacji 0,69),
- wskaźnikiem P/kreatynina (współczynnik korelacji 0,64),
- stężeniem fosforu we krwi (współczynnik korelacji 0,47).

Stężenie fosforu we krwi korelowało także ze wskaźnikiem P/kreatynina (współczynnik korelacji 0,53) oraz wydalaniem kwasu moczowego (współczynnik korelacji 0,51).

Jedyną istotną statystycznie korelacją związaną z kationem wapnia była korelacja dobowego wydalania wapnia z moczem ze wskaźnikiem Ca/kreatynina (współczynnik korelacji 0,54).

Wiek pacjentów w tej populacji korelował ze wskaźnikiem BMI na poziomie współczynnika korelacji 0,52.

Dobowe wydalanie kwasu moczowego z moczem korelowało: z wydalaniem magnezu (współczynnik korelacji 0,63) oraz ze wskaźnikiem P/kreatynina (współczynnik korelacji 0,42).

Ujemne korelacje wystąpiły pomiędzy wskaźnikiem BMI a: wydalaniem dobowym kwasu moczowego (współczynnik korelacji -0,53) oraz magnezu (współczynnik korelacji -0,45).

Ujemne korelacje wystąpiły pomiędzy wiekiem dziecka a:

- wydalaniem dobowym kwasu moczowego (współczynnik korelacji -0,68),
- stężeniem fosforu we krwi (współczynnik korelacji -0,5),
- wydalaniem dobowym magnezu (współczynnik korelacji -0,43),
- wskaźnikiem P/kr (współczynnik korelacji -0,62),
- stężeniem fosforu we krwi (współczynnik korelacji -0,68).

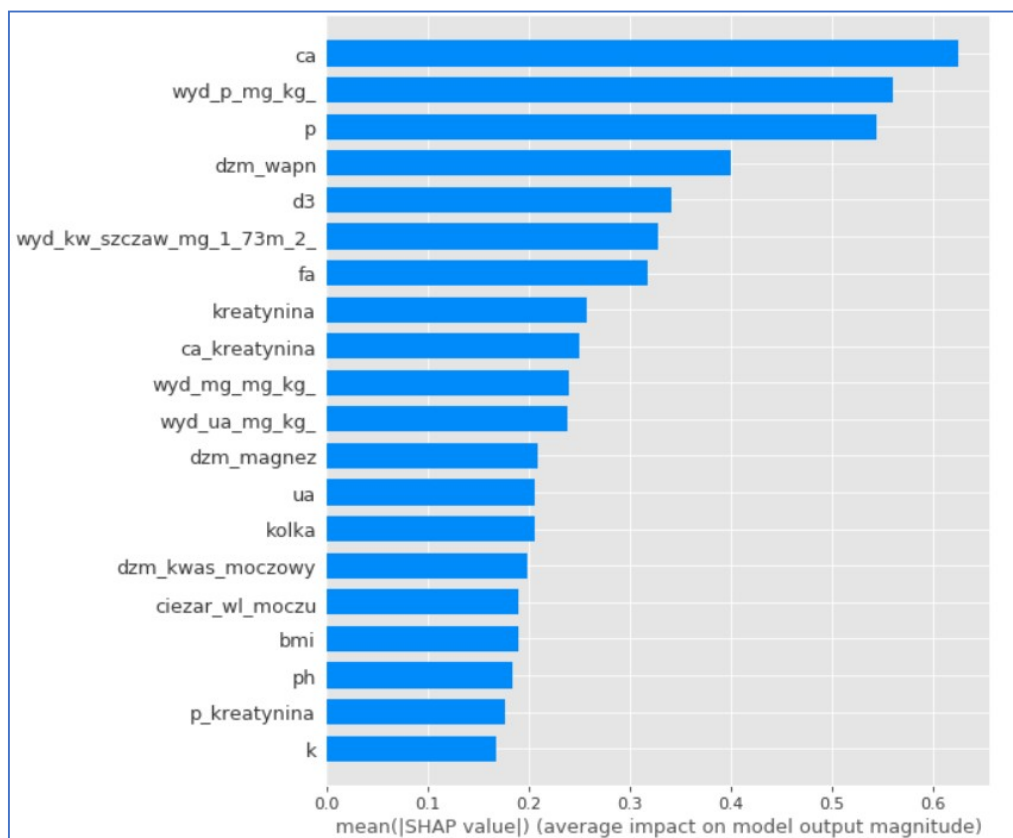
Analiza otrzymanych danych w oparciu o algorytm XGBoost

Algorytm uzyskał średnią wartość miary F1 równą 62.49% w 10 próbach losowania pacjentów, z odchyleniem standardowym na poziomie 9.6%. Oznacza to, iż w 62.49% przypadkach diagnoz algorytm poprawnie identyfikuje rozpoznanie: SZK lub KUM (wynik ten sprawdzono na poziomie, pod względem istotności różnicy w stosunku do wartości bazowej 50% testem t-studenta. Uzyskano statystykę $t = 3.89$ i wartość $p = 0,0003$, co daje

podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej, iż algorytm nie jest lepszy niż 50%, tj. zgadywanie).

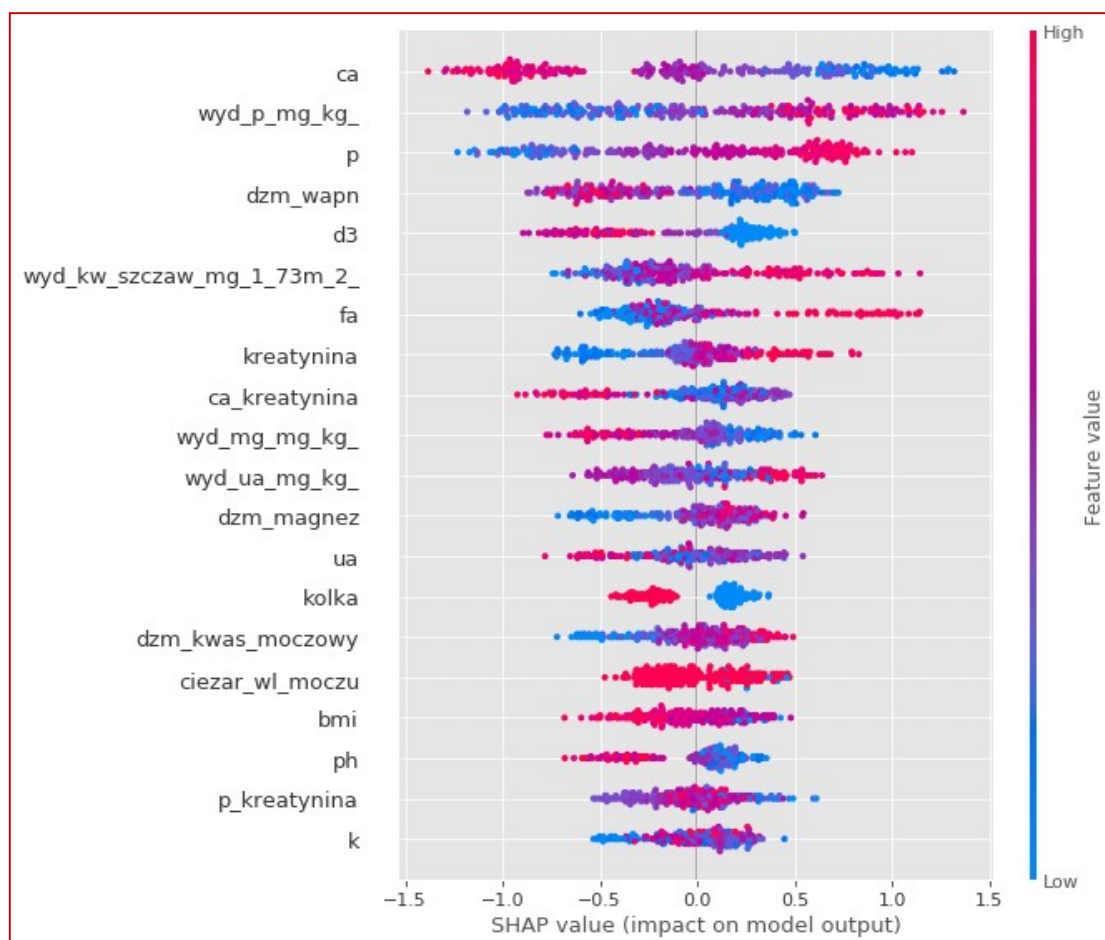
Przeprowadzona modyfikacja Shapleya przedstawia 20 parametrów (w uszeregowaniu od najistotniejszych), którymi kieruje się algorytm XGBoost przy wysuwaniu prawdopodobnego rozpoznania, tj. KUM bądź SZK. Na pierwszym miejscu, czyli kluczowym parametrem, algorytm wskazał stężenie wapnia we krwi. Na kolejnych miejscach uplasowała się gospodarka jonami fosforu we krwi i w moczu dobowym. Pierwsza „piątka decyzyjnych” dla algorytmu czynników prokamiczych pochodzi z osi biochemicznej: wapń – fosfor – witaminy D₃.

Na rycinie nr 23 przedstawiono wartości Shapleya dla badanej populacji (poziom wpływ na predykcje modelu – prawidłowe rozpoznanie):



Ryc. 23. Wykres przedstawiający wartości Shapleya dla parametrów, którymi kierował się algorytm XGBoost (gdzie oś rzędnych to badany parametr, a oś odciętych wartość Shapleya).

Z kolei wpływ wartości parametrów sprzyjających prawidłowemu rozpoznaniu kamicy układu moczowego w hospitalizowanej populacji dzieci przedstawiono na rycinie nr 24.



Ryc. 24. Wpływ wartości parametrów sprzyjających prawidłowemu rozpoznaniu kamicy układu moczowego w hospitalizowanej populacji dzieci (objaśnienie: każda kropka oznacza jednego pacjenta. Kolor niebieski oznacza niską wartość cechy (np. niski poziom fosfatazy alkalicznej itp.), kolor czerwony – wysoki poziom wartości cechy. Kreska pośrodku, tj. 0.0, oznacza niepewność / obojętność dla predykcji. Kropki po prawej stronie – punkty o cechach sprzyjających decyzji o uznaniu pacjenta za znajdującego się w grupie stanu zagrożenia kamicy; kropki po lewej stronie – punkty o cechach sprzyjających decyzji o rozpoznaniu kamicy układu moczowego).

Ten sposób wizualizacji wartości Shapleya dodatkowo ukazuje, z jakim rozpoznaniem były związane wartości poszczególnych parametrów i tak: wysoka wartość Ca (czerwony kolor) skupiona jest po lewej stronie kreski, co oznacza, iż wysoki poziom tego elektrolitu we krwi koreluje z KUM.

Na kolejnym miejscu wystąpiły elementy gospodarki fosforanowej (wydalanie dobowe fosforu w przeliczeniu na kg masy ciała oraz fosfatemia), gdzie ich niskie wartości były związane z rozpoznaniem KUM.

Na 6 miejscu wykresu SHAP wystąpiło wydalanie kwasu szczawowego w DZM, przypisując wyższe wartości rozpoznaniu SZK.

Na podstawie wykresu Shapleya nie można przypisać jednoznacznych wartości każdemu rozpoznaniu, gdyż najniższe wartości nie miały wpływu na decyzje algorytmu, średnie związane z KUM, podczas gdy najwyższe związane były z SZK.

Korelogram ukazuje, że niskie wartości magnezu w dobowej zbiórce moczu (wartość netto/wartość bezwzględna) związana jest z KUM, jednak gdy zastosuje się przeliczenie na masę ciała (wyd. Mg mg/kg) wtedy niższe wartości są związane ze stanem zagrożenia kamicą.

Wysoka wartość cechy „kolka” (odpowiada wartości = 1, kolor czerwony), znajduje się po lewej stronie wykresu, a zatem koreluje z KUM. Niska wartość cechy „kolka” (odpowiada wartości = 0, kolor niebieski) znajduje się po prawej stronie wykresu, a zatem sprzyja występowaniu SZK.

5. Dyskusja

Już w starożytności słowa wypowiedziane przez Hipokratesa „*lepiej zapobiegać niż leczyć*” znalazły odzwierciedlenie w ówczesnej profilaktyce zdrowotnej. Mając na uwadze obserwowany globalnie wzrost występowania kamicy układu moczowego i związanych z tym konsekwencji zdrowotnych konieczne stało się poszukiwanie rozwiązań profilaktycznych. Epidemiologia każdej choroby stanowi interesujące studium analityczne z punktu widzenia statusu społeczno-ekonomicznego, nawyków żywieniowych, stylu życia czy współchorobowości, dla pacjentów dorosłych, ale i przede wszystkim dzieci. Zważywszy na wszystkie te aspekty z medycznego punktu widzenia, celowa jest identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka kamicy układu moczowego dla zachowania prawidłowego rozwoju psycho – fizycznego chorych pozostających pod opieką lekarza pediatrii.

Wiele źródeł wskazują na wzrost występowania KUM w ostatnich latach, a niektóre z nich zaczynają nazywać ją chorobą cywilizacyjną. Według Tasiana G. i wsp. w ostatnim 25 – leciu występowanie KUM wzrosło o 70% w populacji dorosłych⁹. U dzieci również odnotowano taką tendencję, nawet 3 – 5 krotny wzrost zapadalności na przestrzeni dekady^{7,8}. Cambareri G. i wsp. powołując się na dane PHIS (Pediatric Health Information System) z lat 1999 – 2008 wskazali na 10,6% skorygowany roczny wzrostu KUM wśród pacjentów pediatrycznych⁸³. Analiza retrospektywna badanej populacji wykazała odwrotny trend w zapadalności na KUM aniżeli wspomniani badacze. W pierwszym roku weryfikowanego okresu zanotowano wprawdzie wzrost przyjęć dzieci z rozpoznaniem ICD10: N20.0 – N20.9, ale w kolejnych latach 2013 – 2018 zaobserwowano już prawie 5 – krotny spadek. Pacjenci z rozpoznaniem KUM stanowili ok. 4,35% wszystkich hospitalizowanych w tym okresie dzieci. Jest to wprawdzie wynik ponad 2 krotnie wyższym od tego uzyskanego na Oddziale Nefrologii Dzieci Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Zabrze, ale i tak niski w porównaniu do zagranicznych ośrodków¹⁹. Przyczyn tego zjawiska można doszukiwać się w coraz to większej liczbie czynników sprzyjających temu schorzeniu jak, chociażby nieprawidłowe nawyki żywieniowe czy niska aktywność fizyczna. Nie można wykluczyć, że tak stosunkowo duża liczba pacjentów skierowana do hospitalizacji w USK wynikała z braku możliwości diagnostyki KUM w ośrodkach peryferyjnych czy nawet jej nadrozpoznawalnością.

Raporty dotyczące predyspozycji płciowych wśród dzieci z kamicą są zróżnicowane, niektóre badania sugerują równy udział obu płci, a inne na większe ryzyko jednak wśród płci męskiej. Otrzymane własne dane populacyjne wskazują na dominację dziewczynek

(53,6%) w przyjęciach na Oddział Nefrologii Pediatricznej. Przeważały one zarówno w grupach dzieci z SZK oraz KUM, jak i w podgrupach wiekowych. Również prymat płci żeńskiej zauważono w każdym roku kalendarzowym z wyjątkiem 2015 i 2016 oraz w każdej porze roku oprócz jesieni. Z kolei Matlaga B. i wsp. podają, że chłopcy dominowali w podgrupach wiekowych 0 – 5 lat oraz 6 – 10 lat, podobne doniesienia są również z polskiego badania przedstawione przez Dyga K. i wsp.^{19,88} W obu tych analizach powyżej 10 r. ż. przeważały już dziewczynki. Również podobne wyniki otrzymał zespół Anny Wieczorkiewicz – Płazy z Lublina, wśród dzieci do 6 r. ż. z KUM chłopcy stanowili ok. 75%, natomiast powyżej 12 r. ż. dominowały dziewczynki. Prawdopodobnie odmienne spostrzeżenia otrzymane z analizowanego własnego materiału wynikają z wyższej liczebności ogólnie przyjmowanych dziewczynek do Kliniki Nefrologii Pediatricznej.

Soucie J. i wsp. zauważyli wzrost występowania KUM w cieplejszych stanach w USA, wskazując na małą objętość wydalanego moczu w konsekwencji wyższych temperatur¹². W analizowanej populacji również podjęto próbę określenia sezonowości skierowań do Kliniki Nefrologii Pediatricznej w celu korelacji ich z temperaturami otoczenia. Rozkład przyjęć w poszczególnych porach roku pokazuje największą ilość hospitalizacji na jesień, a najmniejszą w zimie. Można podejrzewać, że zachodzi wspomniana przez Soucie J. i wsp. zależność zważywszy, że litogeneza jest procesem czasochłonnym oraz większość analizowanych retrospektywnie przypadków dotyczyła diagnostyki po wystąpieniu ostrego stanu w przeszłości (np. obecność kolki nerkowej czy wydalenie złogu). W celu potwierdzenia tej tezy należałoby przeanalizować wyłącznie pacjentów z wymienionymi powyżej objawami. W historycznej publikacji, z 2005 roku K. Sternberga i wsp. również odnotowali najwięcej KUM latem a najmniej zimą¹³⁴. Natomiast obserwacje własne wskazały grudzień jako miesiąc z najliczniejszymi przyjęciami do Kliniki dzieci z kamiczymi rozpoznaniem ICD10, choć w całym okresie kalendarzowej zimy (grudzień, styczeń, luty) liczba hospitalizacji była najniższa. Ponieważ jest to pierwsza tego typu analiza sezonowości kamiczych hospitalizacji w Polsce u dzieci, należy dane te potraktować jako obserwacje wstępne. Być może koleje upalne lata w naszym kraju pozwolą na potwierdzenie w przyszłości obserwacji przytaczanych przez zagranicznych badaczy. Niewątpliwie znaczenie wśród czynników usposabiających do rozwoju kamicy, w aspekcie temperatury otoczenia, ma oczywiście dieta i odpowiednie nawodnienie organizmu.

Kamica dróg moczowych jest wprawdzie sklasyfikowana nozologicznie jako samodzielna jednostka choroba, ale historia oparta o obraz laboratoryjno – kliniczny odsłania powiązanie jej z innymi schorzeniami. Trudno jest jednak jednoznacznie określić,

co decyduje o wystąpieniu tej czy innej zależności i jej rodzaju. Współchorobowość KUM została starannie przeanalizowana u dorosłych chorych w przeciwieństwie do populacji pediatrycznej. Bilans licznych doniesień naukowych wskazał na: cukrzycę, otyłość, nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemię jako główne schorzenia współtowarzyszące kamicy dróg moczowych^{85,135,136}.

W 2014 roku na świecie było ponad 600 milionów otyłych dorosłych, a liczba ta cały czas wzrasta⁷⁵. Autorzy licznych doniesień naukowych zwrócili uwagę na szkodliwy wpływ tej choroby na nerki⁷⁵. Taylor E. i wsp. (2005 rok) nie tylko szukali związku pomiędzy KUM a otyłością definiowaną jako przekroczenie normy BMI lub wskaźnika talia – biodra (WHR), ale również ze wzrostem masy ciała (o ok. 16kg) względem wczesnej dorosłości, rozumianej jako 20 rok życia⁷³. W każdej z tych otyłych grup pacjentów kamica dróg moczowych występowała statystycznie częściej niż w grupach kontrolnych. Co ciekawe, otyłość została uznana za większy czynnik ryzyka u płci żeńskiej. Było to tożsame z wynikami, jakie otrzymali Kumar R. i wsp. na podstawie obserwacji niemal 5000 pacjentów⁷⁴. Starano się również określić mechanizm, w jakim otyłość sprzyja KUM. Kovesdy C. i wsp. wykazali, że wyższa masa ciała jest związana z obniżeniem pH moczu, wyższym wydalaniem kwasu moczowego, sodu, kwasu szczawowego oraz fosforanów z moczem⁷⁵. Z kolei w doniesieniu z 2006 roku, Taylor E. i wsp. stwierdzili, że otyłość koreluje głównie z większym ryzykiem wystąpienia kamicy moczowej i pozostaje jednak bez wpływu na krystalizację szczawianu wapnia⁷⁶.

O ile w populacji dorosłych badacze doszli do zbliżonych wniosków, wskazując otyłość jako czynnik ryzyka kamicy, o tyle u dzieci nie wypracowano jednego stanowiska. W 2011 roku Schaeffer A. i wsp. po przeanalizowaniu danych ponad 14 tysięcy dzieci, z obecnym złogiem kamicznym, odrzucili możliwość korelacji otyłości z KUM, również po podzieleniu swojej populacji na grupy wiekowe⁷⁹. W następnych latach również Dwyer M. i wsp. oraz Penido M. ze swoimi współpracownikami nie wykazali istotnych różnic w występowaniu otyłości wśród dzieci z kamicy w porównaniu do grupy kontrolnej^{77,78}. Dopiero Kokorowski P. i wsp. po przeanalizowaniu danych z PHIS – prawie 10 tysięcy dzieci z obecnym złogiem, wykazali u nich wzrost ryzyka występowania otyłości o 30% względem zdrowej grupy oraz nadciśnienia tętniczego o 61%⁸². Z kolei zdaniem Sarica K. problem otyłości, podobnie jak u dorosłych może być pewnym czynnikiem ryzyka KUM również u dzieci¹³⁷. Co więcej, przytacza on spostrzeżenia innych badaczy w kwestii dodatkowych czynników ryzyka metabolicznego kamicy u otyłej młodzieży. Ich zdaniem przyczyna kamicy wynika ze spożywania większej ilości fruktozy w tej grupie wiekowej pacjentów, nadmiaru soli oraz niedostatecznej podaży płynów. Zdumiewające wyniki w

2016 roku przedstawili Sas D. i wsp., otóż w badanej przez nich populacji, dzieci z KUM miały niższe BMI od swoich zdrowych rówieśników¹³⁸. Badacze zwracają również uwagę na wzrastającą liczebność dojrzewających dziewczynek chorujących na kamice, sugerując tym samym, że to właśnie hormony płciowe mogą odgrywać kluczową rolę w litogenezie. Analogicznie Kieran K. z wsp. wykazali, że dzieci o niższym centylu BMI wcześniej wykształcają złogi¹³⁹. W opinii De Ruyscher C. i wsp., na podstawie wielowymiarowej analizy, wskaźnik BMI > 85 centyla u dzieci był związany z 15 – krotnie mniejszym ryzykiem nawrotu kamicy⁶⁷.

Podobnie jak u dorosłych także u otyłych dzieci przeanalizowano odchylenia biochemiczne występujące w dobowej zbiorce moczu oraz we wskaźnikach krystalurii. Cambareri G. i wsp. zauważyli u badanej populacji zwiększenie wydalania kwasu moczowego z moczem oraz mniejszą ilość moczu dobowego⁸³. Natomiast Bandari J. i wsp. wykluczyli związek pomiędzy BMI a poziomem pH moczu dzieci chorych na kamice⁸⁴. Zespół Sopińskiej M. również badał zależność pomiędzy otyłością, wskazując hiperurykemię jako podłoże możliwego związku z KUM¹⁴⁰.

W analizowanej populacji dzieci z Oddziału Nefrologii Pediatrycznej USK u 21 pacjentów zdiagnozowano otyłość. Odsetek w głównych grupach wynosił 7,45% dla KUM oraz 6,67% dla SZK, nie wykazując istotnych różnic pomiędzy sobą ($p = 0,846$). Liczba pacjentów z otyłością była jednak niższa w porównaniu do ww. autorów. Prawdopodobnie ma to związek z wartością odcięcia, którą stosowali cytowani badacze, wliczając do swoich analiz również nadwagę. Potwierdza to praca Sopińskiej M., u której 32% dzieci z KUM miało przynajmniej nadwagę¹⁴⁰. Z kolei retrospektywne wyniki dla BMI w obu badanych grupach (KUM i SZK) korelowały w podobny sposób tzn.: umiarkowana dodatnia korelacja występowała pomiędzy stężeniem kwasu moczowego we krwi (minimalnie mocniejsza zależność w grupie kamiczej) oraz z wiekiem dziecka (również mocniejsza zależność w grupie KUM). Ujemne korelacje istotne statystycznie, nieznacznie mocniejsze w grupie SZK, zachodziły pomiędzy wskaźnikiem BMI a wydalaniem takich parametrów z moczem jak: magnez, kwas moczowy, fosfor oraz stężeniem fosforu we krwi. Dane te są odmienne niż przedstawione przez Cambareri G. i wsp.⁸³ O ile wzrost BMI z wiekiem wydaje się oczywisty i jest zawarty w pediatrycznych siatkach centylowych, o tyle ujemna korelacja BMI z wydalaniem wspomnianych parametrów z moczem jest interesująca dla analizowanej populacji pediatrycznej. Szczególnie jeśli chodzi o zależność: wydalania kwasu moczowego a BMI pacjenta, gdyż w badanej grupie dzieci uzyskano odwrotny wynik niż zespół Cambareriego G. Co ciekawe, Eisner B. i wsp. w publikacji z 2009 roku podają, że wraz ze wzrostem wskaźnika BMI wydalanie szczawianu z moczem zmniejszyło się,

podczas gdy wzrosło przesylenie fosforanu wapnia¹⁴¹. Badacze ci nie odnotowali zaburzeń dla: wydalania wapnia i cytrynianu z moczem czy pH moczu. Natomiast nieopublikowane dane z rozprawy doktorskiej Kasza A. z roku 2018 podają podwyższone wydalanie z moczem kwasu moczowego u dzieci, u których obok kamicy rozpoznano m.in. NT i odnotowano podwyższony wskaźnik BMI⁸¹. W przypadku wydalania jonów magnezu i fosforu w lubelskiej obserwacji nie wykazano różnicy względem grupy kontrolnej. W grupie dzieci z kamica, ale bez innych schorzeń, badacz Kasza A. również obserwuje dodatnią korelację pomiędzy BMI a kwasem moczowym we krwi⁸¹.

Warto zwrócić uwagę na związek BMI a wydalaniem magnezu z moczem, która to zależność może być kolejną determinantą litogenezy u otyłych ludzi. Wyniki analizy retrospektywnej u dzieci nie potwierdzają jednak tego przypuszczenia, gdyż odnotowana została minimalnie silniejsza, ale ujemna korelacja w grupie SZK względem dzieci z KUM. Z kolei w przeciwieństwie do zespołu Cambareri G., zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy wydalaniem dobowym wapnia a BMI, ale bez znaczenia statystycznego⁸³. Odsetek hipomagnezurii w grupie dzieci z kamica u Kasza A. był podobny i nie różnił się istotnie z grupą zdrowych dzieci. Ponadto zauważył on, że współchorobowość u dzieci z kamica sprzyja rozwojowi złogów szczawianowo – wapniowych, hiperkalcurii, hiperoksalurii⁸¹.

Powiązanie cukrzycy z KUM również zostało potwierdzone w wielu badaniach u dorosłych, a zespół pod przewodnictwem E. Taylora zauważył wzrost ryzyka wystąpienia kamicy o ok. 30-60% u osób z cukrzycą⁸⁵. Badacze ci sugerują nawet potrzebę rozszerzenia diagnostyki pacjentów ze złogami kamiczymi w jej kierunku, ponieważ kamica może wyprzedzać objawy insulinooporności. Analiza wyników badań moczu osób chorych na cukrzycę z obecnymi złogami w układzie moczowym przez Lieske J. i wsp. wykazała obniżenie jego pH oraz większy odsetek krystalizacji kamieni kwasu moczowego⁸⁶. Zakwaszenie moczu również odnotowali Eisner B. i wsp. z tą różnicą, że zauważyli zwiększone wydalanie kwasu szczawowego⁸⁷. C. Pak i wsp. wskazali insulinooporność jako czynnik modyfikujący skład moczu¹⁴². W populacji pediatrycznej jest mało dostępnych doniesień w tym zakresie. Jedne z pierwszych badań omawiających współchorobowość u dzieci z kamica była publikacja zespołu pod przewodnictwem Briana Matlagi⁸⁸. Przeanalizowali oni dane hospitalizowanych pacjentów z bazy medycznej KID (ang. Kids Inpatient Database) z lat 1997 – 2003 wykazując związek KUM z cukrzycą. Korelacja ta była obecna wyłącznie u dzieci poniżej 6 roku życia, czego autorzy nie potrafili jednoznacznie wytłumaczyć. Wyszuli natomiast przypuszczenie, że występowanie cukrzycy w tak młodym wieku może mieć związek z ogólnym złym stanem zdrowia dziecka, co

również może być czynnikiem ryzyka rozwoju kamicy nerkowej. Rok później Schaeffer A. i wsp. opublikowali analizę (wielowymiarowa regresja logistyczna) obejmującą dane ponad 6 milionów dzieci, z czego ok. 0,2% miało rozpoznany złoż w obrębie dróg moczowych i doszli oni do podobnych wniosków⁷⁹. W obu pracach autorzy pokreślili potrzebę zgromadzenia dokładniejszych danych kliniczno – laboratoryjnych u większej liczby pacjentów chorych zarówno na kamice, jak i cukrzycę. Interesującą natomiast zależność wykazał Kokorowski P. ze współpracownikami, stwierdzając o 47% mniejsze występowanie cukrzycy u dzieci z KUM względem grupy kontrolnej⁸². Obserwacje te były związane głównie z cukrzycą typu 1, nie odnotowano natomiast istotnych związków z cukrzycą typu 2. W analizie retrospektywnej dzieci z Oddziału Nefrologicznego USK jeden pacjent miał z rozpoznaną cukrzycą – typ 1. Należał on do grupy SZK, co oczywiście nie wyklucza definitywnie opisywanej przez innych badaczy takiej współchorobowości w populacji dziecięcej. Zdaniem Kasza A. u otyłych pacjentów dochodzi do zjawiska insulinooporności z następową hiperinsulinemią, przewlekłego zapalenia, uruchomienia układu renina – angiotensyna – aldosteron, rozwoju stresu oksydacyjnego i zmian w zakresie gospodarki lipidowej⁸¹.

Jednym ze schorzeń endokrynologicznych, które może być przyczyną m.in. kamicy układu moczowego, jest pierwotna nadczynność przytarczyc w przebiegu gruczolaka tego narządu. Choroba ta rzadko występuje u dzieci, jednak jej przebieg z obrazem nawracającej kamicy nerkowej został przedstawiony przez lubelski zespół Wojciechowskiej M.¹⁴³ W analizowanej populacji pediatrycznej nie było pacjenta z zaburzeniami sugerującymi ten typ patologii, jak również żadne z dzieci nie miało stężenia parathormonu we krwi poza granicami normy. Ponadto nie znaleziono istotnej informacji w wywiadzie, np. o licznych złamaniach lub zwapnieniach w innych narządach (interwencje chirurgiczne), co mogłoby ukierunkować diagnostykę.

Kolejnym schorzeniem, z którym został potwierdzony związek z KUM u dorosłych pacjentów, jest nadciśnienie tętnicze krwi. Już w pracy z 1990 roku zespół Borghiego L. zauważył, że NT szczególnie w połączeniu z otyłością istotnie zwiększa ryzyko KUM¹⁴⁴. Badania tych autorów ujawniły podwyższone wydalanie kwasu szczawowego i wapnia z moczem oraz większe prawdopodobieństwo krystalizacji złoży szczawianowych i/lub moczanowych. W późniejszych latach Gillen D. wraz ze współautorami na podstawie danych ponad 30 tysięcy pacjentów z NHANES III (National Center for Health Statistics) wskazał populację kobiet, głównie otyłych, jako tę, w której zaobserwować można wspomnianą zależność pomiędzy NT a kamicy dróg moczowych⁸⁹.

W analizowanym materiale NT wystąpiło u 2 dziewczynek i 3 chłopców (w 80% to pacjenci z grupy KUM). Pomimo że ujawniona korelacja wydaje się silna, to liczba dzieci jest zbyt mała, aby móc uogólnić wnioski na całą badaną populację. Zespoły Schaeffera A. i Matlagi B. zauważyły natomiast zależność pomiędzy NT i KUM, ale tylko dla dzieci poniżej 6 roku^{68,75}. Natomiast w 2016 roku Louis Nikolis przeanalizował ciśnienie tętnicze krwi dzieci (z kamicą i bez obecnego złoju) hospitalizowanych w trzeciorzędowym ośrodku w latach 2004 – 2015, wykazując związek NT z KUM oraz ze zwiększonym wydalaniem szczawianów, kwasu moczowego z moczem⁹⁰. Z kolei Kokorowski P. i wsp. oszacowali wzrost ryzyka wystąpienia NT u dzieci z KUM na 61%⁸². Jego zdaniem wbrew wcześniejszym przypuszczeniom, NT nie wiązało się ze zwiększonym wydalaniem wapnia z moczem tylko wydalaniem kwasu szczawowego, sodu oraz kwasu moczowego. Wydawałoby się, że nieprawidłowa dieta, jak i wszechobecna sól, odgrywając istotną rolę w litogenezie, a także w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego krwi, będą miały znaczący wpływ na związek kamica – nadciśnienie tętnicze. Wielu autorów w swoich publikacjach podkreśla małą liczbę dzieci chorujących zarówno na kamicę, jak i inne choroby, jako istotne ograniczenia dla zdefiniowania współzależności^{78,79,88}.

W świetle zebranych retrospektywnie informacji w zakresie profilu lipidów we krwi dzieci nie można było przeprowadzić satysfakcjonującej analizy statystycznej z uwzględnieniem podziału na podgrupy wiekowe. Możliwe było natomiast określenie odsetka występowania hipercholesterolemii dla grup z KUM i SZK. Wyższy odsetek występowania odnotowano w grupie dzieci z SZK (14,9%) w porównaniu do grupy KUM (11%). W populacji dorosłej J. Masterson i wsp. wykazali związek dyslipidemii z KUM, głównie obniżonego stężenia frakcji HDL, na podstawie danych ponad 50 tysięcy pacjentów¹³⁵. Badacze nie potrafili wytłumaczyć tej zależności, wskazując na potrzebę przeprowadzenia kolejnych obserwacji. U otyłych dzieci z kamicą Sopińska M. stwierdziła zaburzenia lipidogramu, sugerując, że mogą one stanowić prawdopodobne czynniki w procesie litogenezy¹⁴⁰. W przeciwieństwie do populacji dorosłej zaburzenia w zakresie gospodarki lipidowej u wspomnianych dzieci dotyczyły tylko podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz TG. W badanym retrospektywnie materiale nie zachodzi zależność pomiędzy KUM a stężeniem cholesterolu we krwi. Analiza własna pokazała, wspomnianą już, niewielką przewagę zmian w lipidogramie, w zakresie dotyczącym cholesterolu całkowitego, u dzieci z SZK. Wyższy wynik w grupie SZK może sugerować, iż litogeneza na podłożu dyslipidemii jest procesem długotrwałym wymagającym więcej czasu w porównaniu do innych czynników prokamiczych. Niewykluczone jest, że u tych dzieci w przyszłości dojdzie do uformowania się złoju przy

„braku dietetycznej kontroli nad gospodarką tłuszczową”. Prawdopodobnie zależność pomiędzy rozwojem kamicy układu moczowego a dyslipidemią jest pośrednia – poprzez częstsze występowanie otyłości u tych pacjentów. Z kolei Kasza A. odnotował u dzieci z kamicy dodatnie korelacje pomiędzy BMI a poziomem cholesterolu, LDL, TG we krwi⁸¹. Natomiast ujemna korelacja była jedynie pomiędzy BMI a stężeniem HDL.

Występowanie wad układu moczowego zarówno tych anatomicznych, jak i czynnościowych może przyczyniać się do zastoju moczu bądź też utrudnionego jego wydalania, sprzyjając tym samym procesowi litogenezy. Prowadzi to pośrednio – przez ZUM oraz bezpośrednio, do agregacji kryształów i rozwoju kamicy. Baśtuż F. i wsp. podają występowanie anomalii anatomicznych w 8 – 32% przypadków dzieci z kamicy²². Większą częstotliwość wspomnianej zależności przedstawia źródło z Polski autorstwa Agnieszki Szmigielskiej, która odsetek ten szacuje na poziomie 16,4 – 35,9%, wskazując głównie na wady powodujące zastój moczu oraz OPM¹⁴⁵. Z kolei Kalicka K. w swojej pracy doktorskiej pt. „Ocena metabolicznych czynników ryzyka kamicy nerkowej u dzieci z wybranymi wrodzonymi wadami układu moczowego” odnotowała wady u 17% dzieci z kamicy¹⁴⁶. W analizowanej retrospektywnie populacji występowanie wad układu moczowego w grupie z KUM było wyższe aniżeli w SZK (12% vs 5%), choć różnica pomiędzy tymi grupami pacjentów po uwzględnieniu podziału na wiek była jednak statystycznie nieistotna ($p = 0,119$). Największy odsetek wad odnotowano u dzieci w przedziale wiekowym 4 – 12 lat. O podobnej częstotliwości donosili autorzy z Iranu – 12,5%, wskazując również odpływ pęcherzowo – moczowodowy jako jedną z najczęstszych wad towarzyszących kamicy¹⁴⁷. U badanych dzieci z KUM z Oddziału Nefrologii Pediatricznej to z kolei wodonercze występowało najliczniej, kolejno odpływ pęcherzowo – moczowodowy. Natomiast u dzieci z SZK odnotowano pojedyncze przypadki wad układu moczowego, m.in. hipoplazja nerki, wielotorbielowatość nerek oraz OPM. Z kolei czynnościowe zaburzenia wydalania moczu zostały zdiagnozowane w wyższym odsetku u dzieci z SZK niż z KUM (6,7% vs 2,8%). Pomimo że wspomniane dysfunkcje mogą przyczyniać się do zastoju moczu i w konsekwencji do zakażenia to wyższy odsetek zaobserwowano jednak u dzieci bez złoju. Potwierdza to długotrwały charakter litogenezy o tym mechanizmie rozwoju. Jest więc wysoce prawdopodobne, że w przypadku braku skutecznej terapii dysfunkcji dolnych dróg moczowych ponowna krystalizacja w moczu i uformowanie złoju jest tylko kwestią czasu.

W populacji niemowląt tj. w grupie 19 dzieci z KUM, anomalie anatomiczne odnotowano u 10,5%, pod postacią zdwojenie UKM i OPM. Inne dane przedstawiają w publikacji Baśtuż F. i wsp., gdzie odsetek dzieci do 1 r. ż. z KUM i którym towarzyszyła

wada układu moczowego, wynosił niemal drugie tyle, tj. 19%²². Z kolei w obserwacji retrospektywnej przeprowadzonej u dzieci do 3 r. ż. Zespół Bik A. odnotował wynik pośredni, tj. 14,3%¹⁴⁸.

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest zarówno przyczyną, powikłaniem, jak i współchorobowością dla kamicy układu moczowego. Nawracająca bakteriuria sprzyja wznowie lub dalszemu wzrostowi konkrementów kamiczych, prowadząc w określonej sytuacji do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Powtarzające się ZUM z/bez anomalii anatomicznych dróg moczowych, stanowią istotny czynnik prokamiczy, szczególnie w kamicy struwitowej. Z kolei, przy zdiagnozowaniu KUM wskazana jest ocena bakteriologiczna moczu. W analizowanym materiale uzyskano informację o tego typu złogach (struwitowych) u 3 dzieci (1,4%). Schwaderer A. z wsp. podają, że ZUM w historii medycznej było najczęstszym odchyleniem od normy u dzieci z nowo wykrytym złogiem w drogach moczowych i prawie 2 – krotnie częściej dotyczyło to dziewczynek¹⁴⁹. Podobne wyniki uzyskano w analizowanej populacji, jeśli chodzi o proporcję płci z wyjątkiem dzieci z podgrupy wiekowej 1 – 4 lat, w której dominowali chłopcy. ZUM obserwowano u niemal 1/4 hospitalizowanych dzieci. Mniejszy odsetek natomiast podają Naseri M. i wsp., którzy w badanej populacji dzieci do 13 r. ż. odnotowali infekcję dróg moczowych u niemal 17%¹⁵⁰. Na podstawie uzyskanych danych retrospektywnych zauważono, że ZUM sprzyja KUM u pacjentów do 12 r. ż. Natomiast u dzieci w wieku 12 – 18 lat ZUM był częściej obserwowany w grupie SZK niż w KUM (27,7% vs 17,6%). W analizie szczegółowej populacji, co ciekawe, zauważono częstsze występowanie infekcji u młodszych pacjentów. U niemowląt ZUM obserwowano u 47,4% dzieci natomiast w podgrupie wiekowej 1 – 4 lat u 55% hospitalizowanych. Wskazuje to na ZUM jako istotniejszy czynnik sprawczy u najmłodszych pacjentów względem starszych. Baštuğ F. i wsp. podają, iż w badanej pediatrycznej populacji 33% chorych miało w wywiadzie nawracające infekcje układu moczowego²². Zdaniem Schissel B. i Johnson B. infekcyjna etiologia kamicy zmniejsza się wtórnie do lepszego, wcześniejszego jej diagnozowania i leczenia, chociaż mniej powszechne zapalne czynniki litogenne są nadal istotne przy rozważaniu diagnostyki różnicowej KUM¹⁵¹. Odsetek nawracających ZUM z kolei był globalnie niższy i nieznacznie przeważał w grupie kamiczej niż z SZK (7% vs 5,8%). Wyraźną różnicę zaobserwowano natomiast w odniesieniu do aktywnego procesu ZUM podczas hospitalizacji na rzecz populacji z kamicą (9% vs 3%). Można wysunąć przypuszczenie, iż w grupie analizowanej retrospektywnie ZUM było konsekwencją obecności złogu w drogach moczowych, a nie

pierwotną determinantą procesu krystalizacji. Z kolei łódzki zespół Bik A. w obserwacji u małych dzieci opublikowanej w 2013 roku podaje, że zakażenia układu moczowego są obecne u niemal 70% chorych ze świeżo rozpoznaną kamicą dróg moczowych¹⁴⁸.

Objawy kliniczne kamicy układu moczowego w populacji pediatrycznej są niespecyficzne i zróżnicowane w zależności od wieku. U dzieci starszych symptomatologia jest podobna jak u dorosłych, by stawać się niecharakterystyczna u młodszych pacjentów. W analizowanym materiale znajduje to odzwierciedlenie w podgrupie niemowląt. W 15,8% przypadków rodzice domyślali się o obecności bólu brzucha u dziecka na podstawie jego zachowania. Łatwiejszym z objawów do zauważenia przez opiekunów jest krwimocz, barwiący pieluszkę. W otrzymanych retrospektywnie danych krwimocz częściej towarzyszył grupie KUM niż SZK (9% vs 7,5%), jednak różnica ta nie była istotna ($p = 0,172$). Biorąc natomiast pod uwagę jego występowanie w trakcie hospitalizacji, wówczas różnica w częstości była wyraźniejsza – czwórka dzieci z grupy kamiczej i jedno z SZK. Trudno porównać te dane z innymi doniesieniami, ponieważ zagraniczni autorzy do krwimoczu zaliczają krwimocz makroskopowy (krwimocz) oraz mikroskopowy (krwinkomocz). Przy takiej definicji Penido M. podaje jego występowanie u 30 – 50% dzieci z kamicą⁷⁸, doniesienia z Iranu 38,7%¹⁵⁰, natomiast Bartosh S. i wsp. aż do 90%⁹³. Również polski zespół pod przewodnictwem Bik A. podaje wspólny wynik dla krwimoczu i krwinkomoczu, tj. około 25% dzieci do 3 r. ż. z KUM¹⁴⁸. Z kolei izolowane wystąpienie ceglastego osadu na pieluszcze odnotowali u 7%. Stosując takie kryteria, w badanym materiale krwimocz wystąpił częściej u osób z KUM niż z SZK (52,1% vs 42,86%), jednak analiza porównawcza z podziałem na wiek nie wykazała istotnej różnicy ($p = 0,203$). Natomiast jeśli pominie się informacje z wywiadu, dominacja grupy kamiczej będzie wyraźniejsza: 27,46% vs 7,5%.

Kolejnym istotnym objawem zgłaszanym przez pacjentów z kamicą układu moczowego są dolegliwości bólowe jamy brzusznej o różnej częstotliwości występowania. Zdaniem Davida Sas w ponad 50% przypadków ból zlokalizowany jest na boczno – tylnych ścianach brzucha, natomiast u 1/3 pacjentów towarzyszy mu krwimocz oraz wymioty¹³⁸. Z kolei doniesienia z Iranu podają obecność bólu brzucha tylko u 13% dzieci z kamicą¹⁵⁰. Penido M. i wsp. określają występowanie kolki nerkowej na poziomie 10% – 14%⁷⁸. W publikacji Spivacow F. z 2008 roku znajdujemy informacje o zdecydowanie wyższych odsetkach dla tych dolegliwości: ból brzucha u 76,9% i kolka u 58,6% chorych, której w pojedynczych przypadkach towarzyszyły nudności i wymioty¹⁵². Ból kolkowy niekiedy jest pierwszym objawem kamicy nerkowej, a jego nagły charakter może być przyczyną nawet niedociśnienia wraz z omdleniem. Nasilenie bólu zdaniem Rakowskiej M. i wsp. u dzieci z

kamicą jest zależne od zmiany ciśnienia hydrostatycznego w części układu moczowego powyżej niedrożności¹⁵³.

W analizowanym materiale globalnie u pacjentów (z wyjątkiem niemowląt) ból brzucha występował częściej u dzieci z KUM niż w SZK (70,4% vs 65,5%). Podobnie kształtował się stosunek dla dolegliwości bólowych brzucha zgłaszanych podczas hospitalizacji przez dzieci (KUM 18% vs 12,82% SZK). Ból kolkowy wyraźnie dominował ($p < 0,001$) u dzieci ze złościem, występując niemal w połowie badanej populacji (47% vs 32,8%). Podczas pobytu na oddziale wspomnianą dolegliwość 12 – razy częściej zgłaszały dzieci z grupy KUM. Uzyskane dane pokrywają się z doniesieniami F. Spivacowa¹⁵². Zauważalny wraz z wiekiem wzrost zgłaszanych dolegliwości bólowych związany jest prawdopodobnie ze stopniowym nabywaniem przez dziecko umiejętności określania dolegliwości (ich lokalizacja i rodzaj). Z tego powodu sytuacja ta, przy braku innych objawów, u małych dzieci skłania do diagnostyki w kierunku kamicy układu moczowego. Podobnego zdania jest Agnieszka Bik, która analizowała dokumentację medyczną dzieci z KUM do 3 r. ż. hospitalizowanych w trzeciorzędowym ośrodku pediatrycznym¹⁴⁸. Do badania zakwalifikowano 70 pacjentów, a niespecyficzne objawy kamicy wystąpiły u ponad 90%. Z kolei McKay C. w publikacji z 2011 roku podaje, że u 40 – 70% młodszych dzieci zgłaszane są nieswoiste dolegliwości¹⁵⁴. Marzuillo P. i wsp. przychylają się do spostrzeżeń Chitkara D. z 2005 roku, że krwimocz, bolesne oddawanie moczu i ból brzucha u dzieci to tzw. objawy czerwonej flagi sugerujące zagrożenie kamicą układu moczowego¹⁵⁵.

Rodzinne występowanie kamicy układu moczowego to nie tylko efekt dziedziczenia genowego poznanych i niepoznanych mutacji, ale również wynik oddziaływania środowiska na człowieka. Jest to szczególnie zauważalne u dzieci, przejmujących nie tylko nawyki żywieniowe od najbliższych, ale również stosunek do sportu czy używek. Nie bez znaczenia dla patogenezy kamicy nerkowej pozostają także zbliżone warunki zewnętrzne otoczenia jak klimat czy zanieczyszczenie środowiska, które oddziałują na członków tej samej rodziny. Dostępne doniesienia literaturowe o tematyce występowania obciążonego wywiadu rodzinnego kamicy u chorych dzieci są zróżnicowane. Gürgöze M. i wsp. określają występowanie obciążonego rodzinnego wywiadu w badanej populacji pediatrycznej na ponad 50%¹⁵⁶. Jeszcze większy odsetek można znaleźć w publikacji z Iranu¹⁵⁰. Po przeanalizowaniu dokumentacji medycznej 142 dzieci Naseri M. i wsp. oszacowali występowanie dodatniego wywiadu medycznego w tej grupie na ok. 63%, biorąc pod uwagę krewnych tylko pierwszego i drugiego stopnia¹⁵⁰. W badaniu własnym otrzymano zbliżone

wyniki. W grupie z KUM to 58,8% oraz 56,6% w grupie z SZK dzieci miało dodatni wywiad rodzinny. W ok. 33,8% kart informacyjnych pacjentów brak było jednoznacznej wzmianki o rodzinnym występowaniu kamicy. U niemowląt z KUM dodatni wywiad rodzinny odnotowano w 64,7%. Porównując grupy główne (KUM vs SZK), analiza nie wykazała różnicy istotnej statystycznej ($p = 0,094$) po uwzględnieniu podgrup wiekowych pacjentów. Interesujące, że dzieci z KUM częściej były obciążone występowaniem kamicy u krewnych z wyjątkiem podgrupy 4 – 12 lat (KUM 62,2% vs 50% SZK). Otrzymane rezultaty w badanej populacji, jak i brak istotnej różnicy w odsetku występowania pomiędzy głównymi grupami mogą wynikać z wysokiego ułamka obserwowanej hiperkalcurii idiopatycznej. To właśnie HC idiopatyczna według Sandry Habbig z wsp. w ok. 50% wiąże się z dodatnim wywiadem rodzinnym i sprzyja rozwojowi kamicy¹⁶. Dodatkowo obraz może zniekształcać brak informacji o stopniu pokrewieństwa w wielu historiach medycznych. W celu otrzymania dokładniejszych danych należałoby przeprowadzić badanie prospektywne, w którym lekarze zostaliby wyczuleni na uszczegółowienie w zakresie badania podmiotowego. Natomiast warto tutaj przytoczyć obserwacje poczynione przez łódzki zespół Bik A., gdzie 21% dzieci miało krewnego pierwszego stopnia pokrewieństwa z kamica, 19% drugiego stopnia, a 16% trzeciego stopnia pokrewieństwa¹⁴⁸.

Zaburzenia metaboliczne są jedną z głównych przyczyn kamicy układu moczowego u dzieci i obserwowane są znacznie częściej niż u dorosłych chorych. Dostępne dane literaturowe podają zróżnicowany odsetek występowania tych zaburzeń u dzieci z KUM. Zdaniem Lawrence Copelovitch kamica układu moczowego u dzieci jest związana w około 40-50% z zaburzeniami metabolicznymi⁹⁴. Z kolei Penido M. i Gürgöze M. na podstawie swoich analiz określają ten odsetek na ponad 90%^{78,156}. U zakwalifikowanych pacjentów do badania retrospektywnego, zaburzenia metaboliczne predysponujące do wystąpienia kamicy odnotowano u ponad 97% pacjentów. U pozostałej populacji dzieci, w tym jednego niemowlęcia, mających obecny kamień w drogach moczowych nie stwierdzono prokamiczych zaburzeń metabolicznych w wydalonym moczu. Zastanawiający jest proces, w jakim uformował się złoż u niespełna rocznego dziecka, jeśli nie na tle zaburzeń fizykochemicznych moczu. Wnikliwa analiza wskazuje na hiperfosfatemię jako jedyną prokamiczą patologię (wywiad rodzinny ujemny). Potwierdza to tezę, iż proces etiopatogenezy KUM nadal nie został w pełni poznany. Biorąc pod uwagę specyficzną populację, jak i metodykę analizy nie jest zaskakujący tak wysoki odsetek zaburzeń metabolicznych, choć trzeba pamiętać, że niektóre substancje nie były oznaczane, np.

cytryniany. Również dane dotyczące udziału procentowego dotyczące występowania u dzieci z kamicą układu moczowego, poszczególnych rodzajów zaburzeń metabolicznych różnią się w zależności od autora publikacji. Co więcej, nawet doniesienia z jednego kraju mogą być zróżnicowane. U badanych dzieci w Turcji jako główne zaburzenie Acar Banu podaje HC (obecna u 40% dzieci z KUM), Dursun I. hiperurykurię (u 53,4%)¹⁵⁷, a Gürgöze M. hipocytraturię (u 42%)¹⁵⁶. Z kolei w USA David Sas wskazał na hiperfosfaturię jako główne zaburzenie metaboliczne w przebadanej przez niego grupie 155 dzieci z potwierdzonym radiologicznie złogiem w układzie moczowym¹³⁸. Natomiast ostatnie doniesienia z Polski – z ośrodka zabrzańskiego wskazują hipomagnezurię jako najczęstszy metaboliczny czynnik ryzyka kamicy nerkowej. Hipomagnezurię rozpoznano u 72,9% chorych dzieci, kolejno hiperoksalurię (u 35,6%) i hiperkalcurię (20,3%)¹⁹. W analizowanej retrospektywnie populacji dzieci z rozpoznaną kamicą najczęściej występowała również hipomagnezuria (u 54,7%), następnie hiperoksaluria (49,2%) oraz hiperurykozuria (31%). Uzyskane wyniki są zbliżone do przedstawionych w zabrzańskiej publikacji. Z powodu braku wyników wydalania cytrynianów z moczem w dokumentacji medycznej niemożliwe było dokonanie porównania w zakresie występowania hipocytraturii pomiędzy grupami.

W celu szczegółowej identyfikacji czynnika sprawczego w analizowanej populacji dokonano porównania pacjentów z KUM z pacjentami z SZK. Częstotliwość, jak i rodzaj wspomnianych zaburzeń pomiędzy grupami były zbliżone. Wyjątek stanowiła znacząca różnica odsetka występowania hiperurykozurii. W grupie SZK była prawie o 20% częstsza niż u dzieci z uformowanym złogiem i obserwowano ją u niemal połowy dzieci.

Dalsza analiza porównawcza ujawniła, że jedynie w 3 rodzajach zaburzeń metabolicznych grupa pacjentów z KUM dominowała z istotną statystycznie różnicą nad dziećmi z SZK. Pierwszy dotyczył odsetka dzieci, które miały przekroczoną normę dla wskaźnika Ca/kreatynina, podczas gdy pozostałe determinanty związane z wydalaniem wapnia (średnia wartości Ca/kreatynina, średnie wartości wydalania wapnia z moczem oraz odsetek wystąpienia hiperkalcurii) w moczu były nieistotne statystycznie. Zastanawia jednak pewna regularność obserwowanych odchyłeń – średnie wartości dobowego wydalania dobowego wapnia z moczem, odsetek hiperkalcurii oraz wartości średnie wskaźnika Ca/kreatynina dominowały w grupie z KUM, z wyjątkiem podgrupy wiekowej 12 – 18 lat, w której przeważały dzieci z SZK. Dodając do tego występowanie hiperkalcurii u 80% niemowląt z KUM i przekroczonego wskaźnika Ca/kreatynina u ponad 70% można wysunąć przypuszczenie, że znaczenie zaburzeń metabolicznych wapnia w litogenezie ma tendencję spadkową wraz z wiekiem dziecka. Kolejny istotny parametr metaboliczny, jakim jest kwas szczawiowy, dotyczył obserwacji wydalania jego z moczem: wyższe wartości

średnio odnotowano w podgrupie wiekowej 12 – 18 lat u dzieci z SZK. Również w tym przypadku zwrócono uwagę na niższe wartości tego związku wraz z wiekiem (im starsze dziecko, tym niższe wydalanie kwasu szczawiowego). Sugeruje to hipotezę, iż przesycenie substancjami łatwo krystalizującymi w moczu jest istotnym elementem patogenezy u młodych pacjentów. Mając na uwadze powyższe dane, wydaje się, że wraz z wiekiem dziecka zaczynają odgrywać coraz większą rolę prokamiczne czynniki zewnętrzne (dieta, środowisko, stres itd., nie zaburzenia metaboliczne) czy współtowarzyszące choroby. W przeprowadzonej analizie retrospektywnej odsetek pacjentów z hiperoksalurią w poszczególnych podgrupach wiekowych nie wykazywał istotności statystycznej pomiędzy grupami głównymi. Co więcej, u najmłodszych i najstarszych pacjentów ze SZK częściej obserwowano właśnie HO.

W badanej populacji pediatrycznej hipomagnezuria występowała u ponad połowy badanych, tj. 54,7% dzieci ze złogiem. Pomędzy pacjentami z KUM i z SZK zachodziła statystycznie istotna różnica w występowaniu tej patologii, częściej w populacji dzieci ze złogiem z wyjątkiem podgrupy wiekowej 12 – 18 lat. Zwrócono uwagę, że wraz z wiekiem pacjenta pogłębiało się występowanie hipomagnezurii, a średnie wartości dobowego wydalania magnezu obniżały się. Potwierdza to również ujemna korelacja zachodząca pomiędzy wiekiem i wydalaniem magnezu z moczem (współczynnik korelacji -0,48). Zależność ta była również mocniejsza w grupie KUM (-0,52 vs -0,43), co może wskazywać na niedobór magnezu w moczu jako czynnik prowokujący krystalizację złogu u pacjentów ze stanem zagrożenia kamicą. Dyga K. i wsp. otrzymali podobne zależności u badanych dzieci z Górnego Śląska¹⁹.

Analiza porównawcza parametrów moczu wykazała zastanawiające, w odniesieniu do inferencji międzygrupowej (KUM vs SZK), wyniki gospodarki fosforanowej w ocenianej retrospektywnie populacji dzieci. Wszystkie weryfikowane identyfikatory (wydalanie dobowe z moczem fosforu, odsetek hiperfosfaturii, średnia wartość wskaźnika P/kreatynina i jego odsetek przekroczonej normy) osiągały wyższe wartości w odpowiednich podgrupach wiekowych u dzieci z SZK. Sugerując tym samym, że jon fosforu jako pojedynczy czynnik nie odgrywa istotnego znaczenia w ocenie ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego. Jest wysoce prawdopodobne, że dopiero w oddziaływaniu z innym modulatorami/związkami biochemicznymi przyczynia się on do litogenezy. Natomiast opracowany korelogram zobrazował, że zarówno wydalanie dobowe fosforu, jak i wskaźnik P/kr w obu grupach ujemnie korelują z wiekiem, co potwierdzają również średnie wartości dla poszczególnych podgrup wiekowych ww. oznaczeń. Najprawdopodobniej ta ujemna korelacja znajduje wytłumaczenie w zmieniającej się diecie u wzrastającego dziecka.

Podobne zależności pomiędzy wydalaniem dobowym fosforu a wiekiem podaje w swoich obserwacjach Ośrodek z Zabrze¹⁹.

Kolejną wartą podkreślenia zależnością w otrzymanym korelogramie jest dodatnia korelacja pomiędzy wydalaniem dobowym fosforu z moczem, wskaźnikiem P/kreatynina a dobowym wydalaniem jonów magnezu z moczem. Wskazuje ona, że pomimo dominacji zaburzeń metabolizmu fosforanów u dzieci z grupy SZK, jony magnezu jako inhibitory istotnie przeciwdziałają krystalizacji.

W analizowanej populacji chorych przyjętych na Oddział z rozpoznaniem ICD10 N20.0 – 20.9, kolejne istotne statystycznie różnicę międzygrupowe (KUM vs SZK) dotyczyły dobowego wydalania kwasu moczowego. Jego średnie dobowe wydalanie z moczem, jak i odsetek pacjentów z hiperurykozurią (w podgrupach wiekowych) również były wyższe u dzieci z SZK. Ponownie wskazując, że oprócz nadmiernego wydalania danej substancji niezbędny jest inny czynnik złogetwórczy. Możliwe, że właśnie wskazał go opracowany korelogram, gdyż wydalanie U_a koreluje z wydalaniem wapnia i tylko dla KUM ta zależność jest istotna statystycznie (dla grupy z SZK bez istotności statystycznej). W obserwacjach Naseri i wsp. u 3,5% badanych dzieci z KUM hiperurykozuria współtowarzyszyła hiperkalcemii⁴⁵⁰. Inne dodatnie zależności pomiędzy wydalaniem U_a zachodziły również z dobowym wydalaniem z moczem: magnezu, fosforu i wskaźnikiem P/kreatynina. Parametry związane z gospodarką jonami fosforu mocniej korelowały w grupie KUM, podczas gdy wydalanie magnezu słabiej korelowało względem pacjentów z SZK. Dane te mogą wносить nową wartość poznawczą dla szczegółowego poznania kolejnych elementów/składowych procesu litogenezy, ponieważ bardziej sprzyjające warunki wystąpiły u pacjentów ze złogiem. Analizując zależność pomiędzy wydalaniem dobowym U_a z moczem a wiekiem pacjentów badanej populacji, stwierdzono ujemną korelację, co przedstawia również Ośrodek Zabrzeński¹⁹. Z kolei wydalanie U_a u badanych pacjentów wykazuje ujemną korelację ze stężeniem U_a we krwi, ale wyłącznie w grupie KUM ma znamiona istotności statystycznej.

Analiza porównawcza dotycząca stężenia wapnia we krwi wykazała istotną różnicę pomiędzy grupami ($p = 0,044$) osiągając wyższe wartości dla pacjentów z KUM w każdej podgrupie wiekowej. W badanym materiale hiperkalcemia wystąpiła tylko dwukrotnie, po 1 pacjencie w KUM i SZK. Nie odnotowano również nadczynności przytarczyc i toksycznego stężenia metabolitu 25(OH)D₃ podobnie jak w publikacji K. Dygi i wsp., którzy stwierdzają rzadkość tych zaburzeń u pacjentów z kamicą¹⁹. U ponad 20% dzieci z Oddziału Nefrologii

Pediatrycznej USK odnotowano niedobór tej witaminy. W obu grupach pacjentów uzyskano natomiast słabe korelacje ($<0,4$) pomiędzy kalcemią a stężeniem potasu we krwi oraz pomiędzy kalcemią a wskaźnikiem P/kreatynina, ale tylko w grupie KUM. Sugeruje to, że proces litogenezy może mieć miejsce nawet przy prawidłowych stężeniach wapnia we krwi.

Sód jest kolejnym elektrolitem biorącym udział w patogenezie kamicy układu moczowego poprzez nasilenie wydalania wapnia z moczem. Średnie wartości natremii były istotnie różne pomiędzy grupami głównymi (KUM i SZK), a dla pacjentów w wieku 1 – 4 oraz 12 – 18 lat przeważały u dzieci z SZK. Nie odnotowano żadnej, nawet umiarkowanej ($\geq 0,4$), korelacji o cechach istotności statystycznej mogącej obrazować wpływ tego kationu na litogenezę, poza słabymi zależnościami tylko dla dzieci z KUM.

Analiza porównawcza dotycząca stężenia fosforu we krwi wykazała, że również w jego przypadku zachodziła istotna różnica pomiędzy grupami ($p < 0,001$), osiągając wyższe wartości za każdym razem w grupie SZK. Podobne spostrzeżenia dotyczyły wydalania tego elektrolitu z moczem. Ponownie zwrócono uwagę, iż fosfatemia obok dobowego wydalania kwasu moczowego, jest dominującym zaburzeniem metabolicznym u dzieci ze stanem zagrożenia kamicą niż z obecnym złogiem.

Kolejną istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami głównymi analizowanych retrospektywnie dzieci wykazano dla stężenia kwasu moczowego ($p < 0,001$), który w każdej podgrupie wiekowej wyższe wartości przyjmował u dzieci z KUM. Trudno na tej podstawie wyciągnąć jednoznaczne wnioski biorąc pod uwagę, że u chorych na kamicę zachodziła ujemna korelacja ($-0,4$) stężenia kwasu moczowego z jego dobowym wydalaniem w moczu. Wykonany korelogram wykazał również umiarkowane korelacje o znaczeniu statystycznym U_a we krwi z BMI i z wiekiem pacjenta, jednak jedynie dla grupy KUM.

Aby zmniejszyć ryzyko nawrotów, należy podkreślić znaczenie terapeutycznych procedur zapobiegawczych w kamicy układu moczowego poprzez możliwą eliminację czynników sprawczych, w tym również odpowiednią podaż płynów i diety. Analiza retrospektywna wykazała, że ponownie hospitalizowanych było 34,43% dzieci z 281 badanych. Spośród tych pacjentów chłopcy stanowili niemal 60%. Istotną częścią tej populacji były dzieci z grupy KUM, tj. 73,29%, pozostałe to dzieci z SZK. Głównymi przyczynami ponownych przyjęć na oddział kliniczny były nawracające zakażenia układu moczowego z towarzyszącymi objawami dyzurycznymi, niekoniecznie przebiegające z gorączką.

Zadaniem algorytmu XGBoost w przeprowadzonej analizie retrospektywnej było określenie prawidłowego rozpoznania KUM lub SZK na podstawie dostępnych danych (z wykluczeniem badań obrazowych). Uzyskał on skuteczność na poziomie 62,49%. W 2019 roku w Południowej Afryce Adeola Ogunleye i Qing-Guo Wang poszukiwali szybkiej i taniej metody w diagnozowaniu PChN, która pozwoliłaby na „ocalenie” około 20 tysięcy osób¹³¹. Wnioski przedstawione przez tych autorów pokazują, że algorytm XGBoost okazał się najlepszy z użytych rozwiązań statystycznych. Można przypuszczać, iż wynik przeprowadzonej analizy populacji pediatrycznej byłby wyższy przy odpowiednio opracowanych kwestionariuszach medycznych dedykowanych rozpoznaniem z grupy N20.0 – N20.9 według ICD10.

Jednak celem, przeprowadzonej analizy retrospektywnej, bardziej niż wynik, była identyfikacja czynników, na podstawie których algorytm XGBoost klasyfikował pacjentów do grup KUM albo SZK. Wskazał on 10 najistotniejszych parametrów, którymi „kierował się” w podjęciu decyzji. Jednak dopiero zastosowanie istotności Shapleya pozwoliło na wyraźne wskazanie czynników prokamiczych, nie tylko według ich istotności, ale również, z jakim rozpoznaniem związane są ich odpowiednie wartości.

Algorytm XGBoost na pierwszym miejscu, w hierarchii ważności parametrów, wskazał stężenie wapnia we krwi, kiedy to wyższe wartości tego analita były jednoznacznie związane z dziećmi z grupy KUM. Na dalszym miejscu we wspomnianej hierarchii uwzględniona została ilość jonów wapnia w DZM. Interesujące jest, że wydalanie dobowe wapnia w przeliczeniu na masę ciała w ogóle nie zostało uznane za istotne wg algorytmu. Może to sugerować błędne założenie (w przeliczaniu na kg masy ciała) co do tego oznaczenia lub co do wartości odcięcia. Tym bardziej że na 9 miejscu w skali Shapleya na wykresie znajduje się wskaźnik Ca/kreatynina. Innym elementem związanym z gospodarką wapniową jest 25(OH)D₃ – wyraźnie widać, że wyższe wartości tego parametru wystąpiły u pacjentów z KUM. Zważywszy, że u żadnego pacjenta nie odnotowano przekroczonej górnej granicy normy dla tej witaminy, zasadne wydaje się ustalenie optymalnych jej dawek dla tej grupy chorych. Podobnie jak w klasycznej analizie statystycznej, również tutaj wyższe wartości dla jonu fosforu (stężenie w surowicy oraz wydalanie dobowe fosforu z moczem) były związane ze stanem zagrożenia kamicą. Wskazywać to może po raz kolejny, że w badanej populacji fosfor nie sprzyja w sposób bezpośredni procesowi krystalizacji. Należy podkreślić jednak, że fosfatemia oraz fosfaturia zostały wskazane przez algorytm XGBoost w trójce najistotniejszych dla rozwoju KUM, warte więc dokładniejszego przeanalizowania u pacjentów z rozpoznaniem z grupy N20.0 – N20.9 wg ICD10.

Składnik większości kamieni – kwas szczawiowy, pomimo że wykazywał istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami KUM i SZK to jednak klasyczne metody statystycznie nie ukazały czytelnie zachodzącej zależności. Dopiero metoda Shapleya pokazała to zróżnicowanie, co ciekawe przypisując wyższe wartości dobowego wydalania kwasu szczawiowego dzieciom z SZK. Dodając do tego fakt, braku istotności odsetka występowania hiperoksalurii można mieć wątpliwości co do aktualnie wyczerpującej wiedzy na temat udziału kwasu szczawiowego w procesie litogenezy u dzieci. Inną możliwością interpretacji otrzymanych wyników jest brak okazji (możliwości) do analizy składu biochemicznego wcześniej wydalonego złogu.

Kolejnym interesującym spostrzeżeniem uzyskanym przy zastosowaniu algorytmu XGBoost jest obraz gospodarki jonami magnezu. Z grupą dzieci z KUM związana była niska wartość ilości wydalanego magnezu w DZM, co jest spójne z jego rolą inhibitora. Jednak, jeśli przeanalizuje się wartości wydalania dobowego magnezu z moczem w przeliczeniu na masę ciała, to wyższe wartości są związane z SZK. Może to wskazywać na ułomność stosowanego kalkulatora (jego zakresu norm) lub sugerować, że dzieci z KUM były znacznie szczuplejsze od rówieśników ze stanu zagrożenia kamicy.

Co ciekawe, podobny wniosek można wysnuć na podstawie otrzymanych wartości dla kwasu moczowego. W grupie KUM dzieci posiadały wyższe stężenie U_a we krwi przy niższych wartościach w DZM. Jednak po przeliczeniu na masę ciała pacjenta z wykresu Shapleya nie można już wyciągnąć jednoznacznych wniosków, gdyż niskie wartości nie mają znaczenia w postawieniu ostatecznego rozpoznania przez algorytm.

W przypadku zgłaszanych i manifestowanych objawów klinicznych przez dzieci, algorytm XGBoost wskazał tylko kolkę nerkową jako istotną w podejmowaniu decyzji. Większa częstotliwość jej występowania była związana z rozpoznaniem kamicy układu moczowego.

Również w analizie algorytmem XGBoost uzyskano słabą dodatnią zależność pomiędzy KUM i BMI.

Interesujący wydaje się również wynik analizy metodą algorytmu XGBoost dla fosfatazy alkalicznej, gdyż została ona wskazana jako istotny parametr w wysuwaniu diagnozy (7 miejsce na 20), przypisując wyższe wartości FA pacjentom z SZK.

Doniesienia naukowe dotyczące różnych kulturowo, etnicznie dzieci żyjących w odmiennych środowiskach wskazują na złożoność patogenezy kamicy układu moczowego oraz mnogość czynników wpływających na jej rozwój. Powyższa analiza retrospektywna u

pacjentów pediatrycznych południowo-zachodniego makroregiony Polski potwierdza wielotorowość procesu litogenezy, jak i heterogeniczność czynników oraz innych schorzeń w niej współuczestniczących.

6. OGRANICZENIA PRACY

Większość ograniczeń pracy wynika z jej retrospektywnego charakteru. W wielu dokumentacjach medycznych brakowało pojedynczych oznaczeń (np. FA, cholesterol, 25(OH)D₃, wywiad rodzinny). Nie była prowadzona diagnostyka w kierunku wydalania cytrynianów, w kilku przypadkach dane pacjentów nie były dostępne w systemie elektronicznym. Charakter pracy wiązał się z przymusem zastosowania metodologii oznaczania parametrów stosowanej w oddziale klinicznym. Zabrakło również tożsamego na przestrzeni lat szablonu (ustandaryzowanych procedur) i kryteriów (wyszczególnione objawy kliniczne, wywiad rodzinny razem ze stopniem pokrewieństwa, określony panel badań laboratoryjnych itd.), z których mogliby korzystać lekarze przy hospitalizacji pacjenta.

Innym ograniczeniem była liczebność populacji niemowląt z rozpoznanym SZK, uniemożliwiająca zastosowanie elementów statystyki klasycznej, jak i innowacyjnej dla tej grupy chorych.

Kolejne ograniczenie wynikało z charakteru szpitala jako ośrodka o najwyższym stopniu referencyjności, do którego kierowane były w większości trudne nefrologicznie przypadki dzieci (np. z zespołem nerczycowym). Ponadto wielu pacjentów zgłaszało się na późniejsze badania kontrolne w specjalistycznych poradniach nefrologicznych. Również stosunkowo mało dzieci zostało przyjętych z ostrą kolką, które najprawdopodobniej były hospitalizowane w oddziale urologii dziecięcej.

7. WNIOSKI

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 postacią hiperoksalurii i hipomagnezurii należą do bardzo istotnych czynników prokamiczych.
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 przepuszczeniom, 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 kamicą.
8. Ponowne hospitalizacje u dzieci z kamicą 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 XGBoost. Niezbędne są dalsze badania, prowadzone na większej grupie pacjentów, dla potwierdzenia przydatności tego narzędzia.

8. STRESZCZENIE

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich dekad odnotowano wzrost częstości występowania kamicy układu moczowego nie tylko w populacji dorosłych, ale i dzieci, w tym najmłodszych. Wachlarz czynników sprzyjających procesowi litogenezy w organizmie człowieka nieustannie rozszerza się, a przyczyn tego zjawiska należy poszukiwać m.in. w nieprawidłowych nawykach żywieniowych, mniejszej aktywności fizycznej, nadmiernej podaży preparatów wielowitaminowych. Również wady anatomiczne i czynnościowe dróg moczowych oraz nawracające zakażenia oddziałują prokamicyzująco. Częstość występowania kamicy układu moczowego oraz skład chemiczny utworzonych złogów w populacji pediatrycznej kształtuje się różnie, nawet na obszarze Europy. Wpływ współchorobowości (np. otyłości) na proces litogenezy został udokumentowany u dorosłych, w przypadku dzieci doniesienia w są niejednoznaczne. Kamica układu moczowego w populacji pediatrycznej jest najczęściej rozpoznawana przypadkowo z powodu niespecyficzności objawów klinicznych, szczególnie u najmłodszych pacjentów. Z tego powodu w procesie diagnostycznym konieczne jest określenie przyczyn oraz okoliczności sprzyjających litogenezie, co pozwala na ustalenie rodzaju terapii i profilaktyki tej choroby u dzieci.

Cel pracy

Celem pracy była identyfikacja czynników ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego w populacji pacjentów pediatrycznych w zależności od wieku i płci, w oparciu o analizę retrospektywną dostępnej dokumentacji medycznej. Założeniem pracy była ponadto ocena wpływu innych chorób, nie tylko cywilizacyjnych, na proces litogenezy.

Materiał i metody

Retrospektywnie, dokonano analizy danych od 528 chorych (♂ 287, ♀ 241) hospitalizowanych na oddziale Nefrologii Pediatrycznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w okresie od 01.06.2011 roku do 31.05.2019 roku. Kryterium kwalifikacji do badania było rozpoznanie postawione przy przyjęciu na oddział z grupy: N20.0 – N20.9 wg ICD10, co ostatecznie stwierdzono u 281 dzieci (średnia wieku: 10,04, ♂ 43,77%, ♀ 56,23%). Populacja ta została podzielona na 2 grupy w zależności od obecności złogu potwierdzonego badaniem obrazowym (USG, TK, RTG). Do grupy KUM zaliczono 161 pacjentów z kamicy układu moczowego; do grupy stanów zagrożenia kamicy (SZK)

włączono 120 dzieci. Ponadto obie grupy zostały podzielone w zależności od wieku dzieci na 4 podgrupy:

I podgrupa: 0 – 1 r. ż. (niemowlęta), II podgrupa: 1 – 4 lat, III podgrupa 4 – 12 lat, 12 – 18 lat. Analizie retrospektywnej poddano dane medyczne zawarte w kartach informacyjnych każdego pacjenta w zakresie wybranych markerów laboratoryjnych oznaczonych we krwi, porcji moczu i zbiórce dobowej (tj. parametrów czynności nerek, jonogram krwi i moczu, kwas moczowy krwi, cholesterol całkowity, wydalanie z moczem dobowym bądź w porcji kwasu moczowego, szczawowego, elektrolitów) badań obrazowych, zgłaszanych objawów klinicznych, współchorobowości oraz wywiadu.

Ponadto, posługując się algorytmem XGBoost, dokonano identyfikacji najbardziej istotnych czynników ryzyka rozwoju kamicy układu moczowego dla wybranej populacji dzieci.

Wyniki

Stwierdzono w grupie KUM (dzieci 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 .

Stwierdzono w grupie SZK (dzieci 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:

- wydalanie 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.

Analiza bazy danych medycznych, z użyciem algorytm XGBoost, wykazała, że największe znaczenie prognostyczne w rozwoju kamicy układu moczowego mają 3 obszary: gospodarka wapniowa, fosforanowa (w tym poziom witaminy 25(OH)D₃ we krwi) oraz dobowe wydalanie kwasu szczawiowego. Z rozpoznaniem KUM według tego algorytmu wiążą się wyższe wartości kalcemii, stężenie jonów wapnia w DZM, osoczowe poziomy 25(OH)D₃ oraz wskaźnika Ca/kreatynina. W zakresie gospodarki fosforanowej algorytm XGBoost powiązał niższe średnie wartości fosfatemii i dobowego wydalaniem jonów fosforu z rozpoznaniem KUM, a wyższe z rozpoznaniem SZK. Z objawów klinicznych wystąpienie kolki nerkowej ma znaczenie prognostyczne według algorytmu XGBoost.

Hospitalizowanych powtórnie było 34,43% dzieci z 281 badanych, z czego 60% stanowili chłopcy. W tej grupie 73,29% to pacjenci z rozpoznana KUM. Głównymi przyczynami ponownych przyjęć na oddział kliniczny były nawracające zakażenia układu moczowego oraz badania kontrolne oceniające efekty zalecanej terapii. Najwięcej dzieci były hospitalizowanych 2 –krotnie, 10 dzieci było 3 -krotnie i tylko jeden pacjent miał odnotowane 6 pobytów szpitalnych, związanych z wydalaniem złogów kamiczych.

Przeprowadzona analiza retrospektywna pozwoliła wykazać, że u dzieci z wieku 1 – 4 lata najistotniejszymi czynnikami prokamiczymi są hiperurykozuria, hiperoksaluria oraz ZUM, a najmniej istotne są wady w zakresie układu moczowego. Z kolei u dzieci 4 – 12 lat dominowała hiperoksaluria, podczas gdy w grupie SZK hiperurykozuria oraz obecność kamicy w rodzinie. Dla wszystkich pacjentów w wieku 12 – 18 lat hipomagnezuria oraz dodatni wywiad rodzinny okazały się najważniejszymi czynnikami prokamiczymi, a najmniejsze znaczenie ma hiperfosfaturia. W grupie najmłodszych dzieci, niemowląt zdecydowanie dominowała hiperkalcuria, a następnie w kolejności hiperoksaluria i dodatni kamiczy wywiad rodzinny, bez znaczenia były natomiast wady układu moczowego. Algorytm XGBoost, na podstawie bazy danych medycznych i (z wykluczeniem badań obrazowych) określił skuteczność rozpoznania kamicy na poziomie 62,49%. Jako najistotniejsze czynniki prokamicze uznano stężenie jonów wapnia, fosforu i witaminy 25(OH)D₃ we krwi wraz dobowe wydalanie wapnia i fosforu z moczem.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

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 postacią hiperoksalurii i hipomagnezurii należą do bardzo istotnych czynników prokamiczych.

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 przepuszczeniom, 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 kamicą.
8. Ponowne hospitalizacje u dzieci z kamicą 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 XGBoost. Niezbędne są dalsze badania, prowadzone na większej grupie pacjentów, dla potwierdzenia przydatności tego narzędzia.

9. SUMMARY

Admission

Over the past decades, the incidence of urolithiasis has increased not only in the adult population, but also in children, including the youngest. The range of factors conducive to the process of lithogenesis in the human body is constantly expanding, and the reasons for this phenomenon should be sought in e.g. incorrect eating habits, less physical activity, excessive supply of multivitamin preparations. Also, anatomical and functional defects of the urinary tract and recurrent infections are urinary stones risk factors. The incidence of urolithiasis and the chemical composition of formed deposits in the pediatric population varies, even within Europe. The impact of comorbidity (e.g. obesity) on the lithogenesis process has been documented in adults, in the case of children the reports are inconclusive. Urolithiasis in the pediatric population is most frequently diagnosed accidentally due to the non-specificity of clinical symptoms, especially in the youngest patients. For this reason, in the diagnostic process, it is necessary to determine the causes and circumstances conducive to lithogenesis, which allows determining the type of therapy and prevention of this disease in children.

Objective of the work

The aim of the study was to identify risk factors for the development of urolithiasis in the pediatric population depending on age and sex, based on a retrospective analysis of available medical documentation. The assumption of the study was also to assess the impact of other diseases, not only civilization ones, on the lithogenesis process.

Material and methods

Retrospectively, data were analyzed from 528 patients (♀ 287, ♂ 241) hospitalized in the Pediatric Nephrology Ward at the University Clinical Hospital in the period from June 1, 2011 to May 31, 2019. The eligibility criterion for the study was the diagnosis made on admission to the department from the group: N20.0 - N20.9 according to ICD10, which was finally found in 281 children (average age: 10.04, ♂ 43.77%, ♀ 56.23%). This population was divided into 2 groups depending on the presence of the deposit confirmed by imaging (USG, CT, RTG). 161 patients with urolithiasis were included in the KUM group; 120 children were included in the urolithiasis emergency group (SZK). In addition, both groups were divided depending on the age of the children into 4 subgroups: 1st subgroup: 0 - 1 year of age (infants), 2nd subgroup: 1 - 4 years, 3rd subgroup 4 - 12 years,

12 – 18 years. Retrospective analysis included medical data contained in each patient's information sheets for selected laboratory markers marked in blood, urine portion and daily collection (i.e. renal function parameters, blood and urine ionogram, blood uric acid, total cholesterol, excretion with daily urine or portions of uric acid, oxalic acid, electrolytes), imaging tests, reported clinical symptoms, comorbidity and medical history. In addition, using the XGBoost algorithm, the most significant risk factors for the development of urolithiasis were identified for a selected population of children.

Results

The following correlations were found in the KUM group (children aged 1 – 18 years):

a. Positive correlations between daily phosphorus excretion and:

- daily excretion of oxalic acid,
- P / creatinine index and diurnal magnesium excretion.

b. Negative correlations between the patient's age and:

- P / creatinine ratio,
- blood phosphorus concentration,
- daily urinary excretion Ua.

The following correlations were found in the SZK group (children aged 1 - 18 years):

a. Positive correlations between daily excretion of phosphorus in the urine and:

- daily excretion of oxalic acid,
- daily excretion of magnesium,
- P / creatinine ratio.

b. Negative correlations between the patient's age and:

- daily excretion of Ua,
- blood phosphorus concentration,
- P / creatinine ratio.

In infants with KUM, hypercalciuria was reported in 80% of cases, maximum reported value was 9.18 mg / kg / 24h. In contrast, the Ca / creatinine ratio was exceeded in 70.6% of cases. Hyperoxaluria was found in 64.3%, hyperuricosuria was found in 53.3% while hypomagnesuria was present only in 14.3% of children.

Analysis of the medical database, using the XGBoost algorithm, showed that 3 areas have the greatest prognostic significance in the development of urolithiasis: calcium and phosphate metabolism (including blood levels of vitamin 25(OH)D₃) and daily excretion of oxalic acid. The diagnosis of KUM according to this algorithm is associated with higher calcemia values, calcium ion concentration in DZM, plasma levels of

25(OH)D₃ and the Ca / creatinine ratio. In the field of phosphate management, the XGBoost algorithm linked lower average phosphatemia values and daily phosphorus excretion with the diagnosis of KUM, and higher with the diagnosis of SZK. Of the clinical symptoms, the occurrence of renal colic is prognostic in the XGBoost algorithm.

34.43% of children out of 281 were hospitalized again, 60% of whom were boys. In this group, 73.29% are patients diagnosed with KUM. The main reasons for re-admission to the clinical ward were recurrent urinary tract infections and follow-up examinations assessing the effects of the recommended therapy. Most children were hospitalized 2 times, 10 children were hospitalized 3 times and only one patient had 6 hospital stays associated with the removal of urolithiasis.

Retrospective analysis showed that in children from 1 to 4 years old, the most important urolithiasis factors are hyperuricosuria, hyperoxaluria and UTI, and urinary tract defects are the least significant. In turn, hyperoxaluria dominated in children aged 4-12, while hyperuricosuria and the presence of urolithiasis in the family dominated in the SZK group. For all patients between the ages of 12 and 18, both hypomagnesuria and positive family history turned out to be the most important urolithiasis risk factors, and hyperphosphaturia is the least important. In the group of the youngest children, infants, hypercalciuria predominated, followed by hyperoxaluria and positive family history, while urinary tract defects were irrelevant. The XGBoost algorithm, based on medical databases and (excluding imaging tests) determined the effectiveness of urolithiasis diagnosis at 62.49%. The concentration of calcium, phosphorus and vitamin 25 (OH) D₃ ions in the blood, along with daily excretion of calcium and phosphorus in the urine, were considered the most important urolithiasis factors.

Conclusion

The following conclusions, based on obtained results, were formulated:

1. In children aged 1-4, hyperuricosuria plays the most important role in lithogenesis.
2. In children aged 4 - 12 years, metabolic disorders in the form of hyperoxaluria and hypomagnesuria are very important urolithiasis risk factors.
3. In adolescents, the main risk factors for urolithiasis are hypomagnesuria and a positive family history in this direction. The least importance was assigned to hyperphosphaturia.
4. In infants, hypercalciuria is mainly responsible for lithogenesis.
5. In the group of children from 0 to 4 years old, urinary tract defects, contrary to their passage, did not play a significant role in the development of urolithiasis.

6. Female sex, regardless of age, is more likely to promote the presence of lithogenic factors.
7. In children, regardless of age, the presence of civilization diseases does not affect the risk of urolithiasis.
8. Re-hospitalizations in children with urolithiasis and the state of its threat were associated with recurrent urinary tract infections.
9. Calcemia turned out to be the most important predictor of urolithiasis in the entire study population according to the XGBoost algorithm. Further research is needed on a larger group of patients to confirm the usefulness of this tool.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Promotory i inhibitory litogenezy	10
Tabela 2. Zakres norm parametrów oznaczanych w moczu.....	29
Tabela 3. Zakres norm parametrów oznaczanych w krwi	30
Tabela 4. Charakterystyka biochemiczna krwi dzieci z KUM	44
Tabela 5. Charakterystyka biochemiczna i fizykochemiczna moczu dzieci z KUM	45
Tabela 6. Charakterystyka biochemiczna krwi dzieci z SZK	48
Tabela 7. Charakterystyka biochemiczna i fizykochemiczna moczu dzieci z SZK	49
Tabela 8. Charakterystyka biochemiczna krwi niemowląt.....	52
Tabela 9. Charakterystyka biochemiczna i fizykochemiczna niemowląt	53
Tabela 10. Analiza porównawcza parametrów oznaczanych w moczu pomiędzy grupami KUM i SZK	54
Tabela 11. Analiza porównawcza parametrów oznaczanych we krwi pomiędzy grupami KUM i SZK	56
Tabela 12. Analiza porównawcza pozostałych parametrów pomiędzy grupami KUM i SZK	57

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Północny afrykańsko – azjatycki pas kamiczy	8
Rycina 2. Możliwe patomechanizmy krystalizacji złożeń.....	11
Rycina 3. Hipotezy litogenezy bez przylegania do tkanki nerkowej	12
Rycina 4. Schemat drzewa decyzyjnego.....	33
Rycina 5. Rozwój uczenia maszynowego	34
Rycina 6. Porównanie metod uczenia maszynowego	34
Rycina 7. Schemat działania algorytmu XGBoost	36
Rycina 8. Liczba przyjętych pacjentów z rozpoznaniem N20.0 – N20.9	38
Rycina 9. Liczba przyjętych pacjentów z rozpoznaniem N20.0 – N20.9 z podziałem na płeć w kolejnych latach.....	39
Rycina 10. Przyjęcia do Kliniki z podziałem na pory roku	39
Rycina 11. Rozkład szeregu czasowego hospitalizacji.....	40
Rycina 12. Zmiany szeregowo w hospitalizacjach	40
Rycina 13. Podział badanych dzieci ze względu na płeć	41
Rycina 14. Podział analizowanych pacjentów ze względu na płeć.....	42
Rycina 15. Podział pacjentów ze względu na wiek.....	42
Rycina 16. Podział dzieci z grupy KUM ze względu na wiek	43
Rycina 17. Odsetek wystąpienia kolki nerkowej u dzieci z KUM	46
Rycina 18. Odsetek wystąpienia obciążonego wywiadu rodzinnego pacjentów z KUM	47
Rycina 19. Podział pacjentów z SZK na podgrupy wiekowe.....	48
Rycina 20. Odsetek wystąpienia obciążonego wywiadu rodzinnego pacjentów z SZK	51
Rycina 21. Korelogram dla grupy KUM.....	60
Rycina 22. Korelogram dla grupy SZK	62
Rycina 23. Wykres przedstawiający wartości Shapleya analizowanych parametrów	64
Rycina 24. Wpływ wartości odpowiednich parametrów na podejmowaną decyzję przez algorytm	65

12. BIBLIOGRAFIA

1. Sikora P. Kamica układu moczowego i nefrokalcynoza. In: *Pediatrics Red .Kawalec W. Grenda R. Ziółkowska H.* Wyd. 1., Warszawa: PZWL; 2017:716-720.
2. Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):962-965. doi:10.1136/adc.88.11.962
3. Abhishek, Kumar J, Mandhani A, Srivastava A, Kapoor R, Ansari MS. Pediatric urolithiasis: Experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Urol.* 2013. doi:10.1016/j.jpuro.2012.11.003
4. Sun X, Shen L, Cong X, Zhu H, Lv J, He L. Infrared spectroscopic analysis of urinary stones (including stones induced by melamine-contaminated milk powder) in 189 Chinese children. *J Pediatr Surg.* 2011. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.09.013
5. Bevill M, Kattula A, Cooper CS, Storm DW. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. *Urology.* 2017;101:15-20. doi:10.1016/j.urology.2016.09.058
6. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood-risk factor-related current and future treatment options. *Front Pediatr.* 2018. doi:10.3389/fped.2018.00098
7. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol.* 2010. doi:10.1016/j.juro.2010.05.018
8. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, et al. Urolithiasis in Pediatric Patients: A Single Center Study of Incidence, Clinical Presentation and Outcome. *J Urol.* 2007. doi:10.1016/j.juro.2007.02.002
9. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol.* 2014;192(5):1329-1336. doi:10.1016/j.juro.2014.04.108
10. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(2):101-106.
11. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010. doi:10.1007/s00467-008-0960-5
12. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994. doi:10.1038/ki.1994.347
13. Lieske JC, Peña De La Vega LS, Slezak JM, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: An update. *Kidney Int.* 2006;69(4):760-764. doi:10.1038/sj.ki.5000150

14. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing Gender Prevalence of Stone Disease. *J Urol*. 2007;177(3):979-982. doi:10.1016/j.juro.2006.10.069
15. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*. 2003. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x
16. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int*. 2011;80(12):1278-1291. doi:10.1038/ki.2011.336
17. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex Prevalence of Pediatric Kidney Stone Disease in the United States: An Epidemiologic Investigation. *Urology*. 2009;74(1):104-107. doi:10.1016/j.urology.2008.12.079
18. Wachnicka-Bąk A, Jobs K, Jung A, Kalicki B. Urolithiasis in children aged 0–3 years based on author’s own research, with reference to the coexistence of urinary tract defects and infections. *Pediatr i Med Rodz*. 2016;12(2):164-170. doi:10.15557/pimr.2016.0016
19. Dyga K, Adamczyk P, Bjanid O, et al. Nephrolithiasis in children hospitalized in clinic of nephrology – single center experience. *Ann Acad Medicae Silesiensis*. 2017. doi:10.18794/aams/70366
20. Konopielko Z. Kamica układu moczowego. In: *Nefrologia Dziecięca Pod Red. M. Sieniewskiej i T. Wyszyńskiej*. Wyd. 1., Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej “Polfa” Sp. z o. o.; 2003:237-260.
21. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937. doi:10.1097/00000658-193706000-00014
22. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: Causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol*. 2012. doi:10.1038/nrurol.2012.4
23. Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3068365
24. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int*. 2013. doi:10.1155/2013/292953
25. Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall’s plaques and plugs. *Urolithiasis*. 2014. doi:10.1007/s00240-014-0705-9
26. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Publ Gr*. 2016:1-23. doi:10.1038/nrdp.2016.8
27. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010. doi:10.1007/s00467-009-1116-y

28. Williams JC, McAteer JA. Retention and growth of urinary stones: Insights from imaging. *J Nephrol.* 2013. doi:10.5301/jn.5000208
29. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res.* 2005.
30. Velásquez-Forero F, Esparza M, Salas A, Medeiros M, Toussaint G, Llach F. Risk factors evaluation for urolithiasis among children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016. doi:10.1016/j.bmhmx.2016.05.006
31. Basavaraj DR, Biyani CS, Browning AJ, Cartledge JJ. The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones{A figure is presented}. *EAU-EBU Updat Ser.* 2007. doi:10.1016/j.eeus.2007.03.002
32. Sheng X, Jung T, Wesson JA, Ward MD. Adhesion at calcium oxalate crystal surfaces and the effect of urinary constituents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. doi:10.1073/pnas.0406835101
33. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: Induction of renal calcifications by nanobacteria. *Urol Res.* 2006. doi:10.1007/s00240-005-0034-0
34. Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE. The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med.* 1965. doi:10.7326/0003-4819-62-4-639
35. Bednorz, R., Jankowska, A., Polak-Jonkisz, D., Apoznanski W, Zwolinska D. Kamica układu moczowego u dzieci-doświadczenia własne. *Med Ogólna i Nauk o Zdrowiu.* 2013;19.
36. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS. Urolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood. In: *Comprehensive Pediatric Nephrology.* ; 2008. doi:10.1016/B978-0-323-04883-5.50039-8
37. Sikora P. Mikrolitogeneza. In: *XII Ogólnopolska Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.* Lublin; 2013.
38. Majda A, Moczulski D. Ocena ciężaru właściwego moczu pacjentów z kamicą dróg moczowych. *Med Rodz.* 2014;2:39-41.
39. Naqvi S., Rizvi S., Sultan S, et al. Evaluation of children with urolithiasis. *Indian J Urol.* 2007. doi:10.4103/0970-1591.36717
40. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis - Revisited. *Pediatr Nephrol.* 2004. doi:10.1007/s00467-004-1422-3
41. Zajączkowska MM. Komentarz. *Pediatr po Dyplomie.* 2006;10:64-65.
42. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the

- common polygenic forms. *Am J Kidney Dis*. 2004. doi:10.1053/j.ajkd.2004.06.030
43. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016. doi:10.1038/nrneph.2016.101
 44. Zhang P, Nie W, Jiang H. Effects of vitamin D receptor polymorphisms on urolithiasis risk: A meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2013. doi:10.1186/1471-2350-14-104
 45. Martini LA, Cuppari L, Colugnati FAB, et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol*. 2000.
 46. Beck BB, Baasner A, Buescher A, et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet*. 2013. doi:10.1038/ejhg.2012.139
 47. Karaolani G, Lionaki S, Moris D, Palla VV, Vernadakis S. Secondary hyperoxaluria: A risk factor for kidney stone formation and renal failure in native kidneys and renal grafts. *Transplant Rev*. 2014. doi:10.1016/j.trre.2014.05.004
 48. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet*. 2010. doi:10.1016/j.ajhg.2010.07.023
 49. Jacob DE, Grohe B, Geßner M, Beck BB, Hoppe B. Kidney Stones in Primary Hyperoxaluria: New Lessons Learnt. *PLoS One*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0070617
 50. Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. In: *Kidney International*. ; 2000. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00010.x
 51. Siener R, Hesse A. The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects. *Eur Urol*. 2002. doi:10.1016/S0302-2838(02)00316-0
 52. Kumar R, Mukherjee M, Bhandari M, Kumar A, Sidhu H, Mittal RD. Role of Oxalobacter formigenes in calcium oxalate stone disease: A study from North India. *Eur Urol*. 2002. doi:10.1016/S0302-2838(02)00040-4
 53. Siva S, Barrack ER, Reddy GPV, et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int*. 2009. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x
 54. Sikora P, Niedźwiadek J, Mazur E, Paluch-Oleś J, Zajaczkowska M, Koziół-Montewka M. Intestinal Colonization with Oxalobacter formigenes and its Relation to Urinary Oxalate Excretion in Pediatric Patients with Idiopathic

- Calcium Urolithiasis. *Arch Med Res*. 2009. doi:10.1016/j.arcmed.2009.05.004
55. Kim YJ, Kim TH, Yun SJ, Kim ME, Kim WJ, Lee SC. Renal Phosphate Control as a Reliable Predictive Factor of Stone Recurrence. *J Urol*. 2009. doi:10.1016/j.juro.2009.01.101
56. Ha YS, Tcheu DU, Kang HW, et al. Phosphaturia as a promising predictor of recurrent stone formation in patients with urolithiasis. *Korean J Urol*. 2010. doi:10.4111/kju.2010.51.1.54
57. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002. doi:10.1016/S0889-8529(02)00032-4
58. Kenny JES, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep*. 2010. doi:10.1007/s11926-010-0089-y
59. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: Is a reappraisal needed? *J Rheumatol*. 2005.
60. Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urol J*. 2018. doi:10.1177/0391560318766823
61. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: Recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2005. doi:10.1007/s00467-004-1663-1
62. Bradbury MG, Henderson M, Brocklebank JT, Simmonds HA. Acute renal failure due to xanthine stones. *Pediatr Nephrol*. 1995. doi:10.1007/BF00866732
63. Grases F, Costa-Bauza A, Roig J, Rodriguez A. Xanthine urolithiasis: Inhibitors of xanthine crystallization. *PLoS One*. 2018. doi:10.1371/journal.pone.0198881
64. Antopol W, Robinson H. Urolithiasis and Renal Pathology After Oral Administration of 2(sulfanilylamino)pyridine (Sulfapyridine). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1939. doi:10.3181/00379727-40-10441P
65. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018. doi:10.1007/s40265-017-0853-7
66. Daudon M, Jungers P. Drug-Induced Renal Calculi: Epidemiology, Prevention and Management. *Drugs*. 2004. doi:10.2165/00003495-200464030-00003
67. De Ruysscher C, Pien L, Taily T. Risk factors for recurrent urolithiasis in children. *Pediatr Urol*. 2019. doi:10.1016/j.jpuro.2019.09.021
68. Ferraro PM, D'Addessi A, Gambaro G. When to suspect a genetic disorder in a patient with renal stones, and why. *Nephrol Dial Transplant*. 2013.

doi:10.1093/ndt/gfs545

69. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: One or many conditions? *Pediatr Nephrol.* 2008. doi:10.1007/s00467-007-0574-3
70. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010. doi:10.1007/s00467-008-1073-x
71. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012. doi:10.1007/s00240-011-0448-9
72. Ross WR, McGill JB. Epidemiology of Obesity and Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006. doi:10.1053/j.ackd.2006.07.012
73. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. *Jama.* 2005;293(4):455-462. doi:10.1001/jama.293.4.455
74. Manoj Kumar KR. Weight gain and the risk of kidney stones. *J Pharm Sci Res.* 2015.
75. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Bras Nefrol.* 2017. doi:10.5935/0101-2800.20170001
76. Taylor EN, Curhan GC. Body Size and 24-Hour Urine Composition. *Am J Kidney Dis.* 2006. doi:10.1053/j.ajkd.2006.09.004
77. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: A 25-year population based study. *J Urol.* 2012. doi:10.1016/j.juro.2012.03.021
78. Penido MGMG, Srivastava T, Alon US. Pediatric Primary Urolithiasis: 12-Year Experience at a Midwestern Children's Hospital. *J Urol.* 2013;189(4):1493-1497. doi:10.1016/j.juro.2012.11.107
79. Schaeffer AJ, Feng Z, Trock BJ, et al. Medical comorbidities associated with pediatric kidney stone disease. *Urology.* 2011. doi:10.1016/j.urology.2010.06.062
80. Jaźwińska-Tarnawska E, Kubiak E, Wiela-Hojeńska A. Differences in pharmacokinetics in obesity. Do obese persons require changes in therapeutic schemes? *Adv Clin Exp Med.* 2006.
81. Kasza A. *Rozprawa Doktorska Pt. „Ocena Wpływu Nadwagi i Otyłości Na Ryzyko Wystąpienia Kamicy Moczowej u Dzieci i Młodzieży”*; 2018.
82. Kokorowski PJ, Routh JC, Hubert KC, Graham DA, Nelson CP. Association of urolithiasis with systemic conditions among pediatric patients at children's hospitals. *J Urol.* 2012;188(4 SUPPL.):1618-1622. doi:10.1016/j.juro.2012.02.019
83. Cambareri GM, Giel DW, Bayne AP, et al. Do Overweight and Obese Pediatric Stone Formers Have Differences in Metabolic Abnormalities Compared With Normal-

- weight Stone Formers? *Urology*. 2017;101:26-30. doi:10.1016/j.urology.2016.09.011
84. Bandari J, Dangle PP, Lyon TD, et al. 24-Hour Urinary Parameters in Overweight and Obese Children with Urolithiasis. *J Urol*. 2016. doi:10.1016/j.juro.2016.03.012
 85. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x
 86. Lieske JC, de la Vega LSP, Gettman MT, et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Urinary Tract Stones: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Kidney Dis*. 2006. doi:10.1053/j.ajkd.2006.09.002
 87. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic Kidney Stone Formers Excrete More Oxalate and Have Lower Urine pH Than Nondiabetic Stone Formers. *J Urol*. 2010. doi:10.1016/j.juro.2010.02.007
 88. Matlaga BR, Schaeffer AJ, Novak TE, Trock BJ. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. In: *Urological Research*. ; 2010. doi:10.1007/s00240-010-0327-9
 89. Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005. doi:10.1053/j.ajkd.2005.04.030
 90. Nikolis L, Seideman C, Palmer LS, et al. Blood pressure and urolithiasis in children. *J Pediatr Urol*. 2017. doi:10.1016/j.jpuro.2016.07.017
 91. Buchholz NPN, Abbas F, Afzal M, Khan R, Rizvi I, Talati J. The incidence of silent kidney stones - An ultrasonographic screening study. *J Pak Med Assoc*. 2003.
 92. Persaud AC, Stevenson MD, McMahon DR, Christopher NC. Pediatric urolithiasis: Clinical predictors in the emergency department. *Pediatrics*. 2009. doi:10.1542/peds.2008-2427
 93. Bartosh SM. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin North Am*. 2004. doi:10.1016/j.ucl.2004.04.005
 94. Copelovitch L. Urolithiasis in Children. *Pediatr Clin NA*. 2012;59(4):1-13. doi:10.1016/j.pcl.2012.05.009
 95. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.029
 96. Mandeville JA, Gnessin E, Lingeman JE. Imaging evaluation in the patient with renal stone disease. *Semin Nephrol*. 2011. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.05.006
 97. Palmer JS, Donaher ER, O'Riordan MA, Dell KM. Diagnosis of pediatric urolithiasis: Role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol*. 2005.

doi:10.1097/01.ju.0000173133.79174.c8

98. Jobs K, Rakowska M, Paturej A. Urolithiasis in the pediatric population - current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment. *Dev period Med.* 2018.
99. Pietrow PK, Pope IV JC, Adams MC, Shyr Y, Brock JW. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol.* 2002.
100. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996. doi:10.1016/S0022-5347(01)66321-3
101. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 2015. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1419
102. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int.* 2006. doi:10.1038/sj.ki.5001656
103. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997. doi:10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001
104. Chu DI, Tasian GE, Copelovitch L. Pediatric Kidney Stones—Avoidance and Treatment. *Curr Treat Options Pediatr.* 2016. doi:10.1007/s40746-016-0046-8
105. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol.* 2015. doi:10.5527/wjn.v4.i4.444
106. Bevill M, Kattula A, Cooper CS, Storm DW. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. *Urology.* 2017. doi:10.1016/j.urology.2016.09.058
107. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of Hypocitraturia in Recurrent Calcium Stone Formers: Focusing on Urinary Potassium Excretion. *Am J Kidney Dis.* 2006. doi:10.1053/j.ajkd.2006.06.008
108. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol.* 2016. doi:10.1007/s40620-016-0329-y
109. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008. doi:10.1001/jama.300.8.924
110. Samotyjek J, Jurkiewicz B, Krupa A. Surgical treatment methods of urolithiasis in

- the pediatric population. *Dev period Med.* 2018.
111. Straub M, Gschwend J, Zorn C. Pediatric urolithiasis: The current surgical management. *Pediatr Nephrol.* 2010. doi:10.1007/s00467-009-1394-4
 112. Corcoran A, Mally D, Smaldone M, et al. Flexible ureteroscopy for proximal stones in pediatric patients: how complete access simplifies the surgical approach. *J Endourol.* 2007;21:A84.
 113. Rob S, Jones P, Pietropaolo A, Griffin S, Somani BK. Ureteroscopy for Stone Disease in Paediatric Population is Safe and Effective in Medium-Volume and High-Volume Centres: Evidence from a Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2017. doi:10.1007/s11934-017-0742-3
 114. Zeren S, Satar N, Bayazit Y, Bayazit AK, Payasli K, Özkeçeli R. Percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. *J Endourol.* 2002. doi:10.1089/089277902753619546
 115. Lee ST, Cho H. Metabolic features and renal outcomes of urolithiasis in children. *Ren Fail.* 2016. doi:10.3109/0886022X.2016.1172939
 116. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2009. doi:10.1007/s00467-009-1231-9
 117. Hiller N, Berkovitz N, Lubashevsky N, Salaima S, Simanovsky N. The relationship between ureteral stone characteristics and secondary signs in renal colic. *Clin Imaging.* 2012. doi:10.1016/j.clinimag.2012.01.018
 118. Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, et al. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. *J Urol.* 2017;198(2):268-273. doi:10.1016/j.juro.2016.12.135
 119. Pycińska, Magdalena Albrecht P. Otyłość u dzieci. In: *Gastroenterologia Dziecięca, Pod Red. Piotra Albrechta.* ; 2014.
 120. Welch BL. *The Generalization of „student’s” Problem When Several Different Population Variances Are Involved.*
 121. Corder GW& F. *Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach.* Wiley; 2014.
 122. Baker M. Statisticians issue warning over misuse of P values. *Nature.* 2016. doi:10.1038/nature.2016.19503
 123. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat.* 2001. doi:10.1214/aos/1013699998
 124. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B.* 1995. doi:10.1111/j.2517-

6161.1995.tb02031.x

125. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough . *J Grad Med Educ.* 2012. doi:10.4300/jgme-d-12-00156.1
126. Royston JP. An Extension of Shapiro and Wilk's W Test for Normality to Large Samples. *Appl Stat.* 1982. doi:10.2307/2347973
127. Myles H, Douglas AW. *Nonparametric Statistical Methods.* New York: John Wiley & Sons; 1973.
128. Agresti A, Kateri M. *Categorical Data Analysis.* Heidelberg: Springer Berlin; 2011.
129. "Przemek." Klasyfikatory : Drzewo decyzyjne. <http://gatak.pl/2019/09/05/klasyfikatory-drzewo-decyzyjne/>. Published 2019.
130. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A scalable tree boosting system. In: *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining.* ; 2016. doi:10.1145/2939672.2939785
131. Ogunleye AA, Qing-Guo W. XGBoost Model for Chronic Kidney Disease Diagnosis. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinforma.* 2019. doi:10.1109/tcbb.2019.2911071
132. Chang W, Liu Y, Xiao Y, et al. A Machine-Learning-Based Prediction Method for Hypertension Outcomes Based on Medical Data. *Diagnostics.* 2019;9:178.
133. Lundberg, Scott M and Erion, Gabriel G and Lee S-I. Consistent individualized feature attribution for tree ensembles. *arXiv Prepr arXiv.* 2018.
134. Sternberg K, Greenfield SP, Williot P, Wan J, Kogan B, Docimo SG. Pediatric stone disease: An evolving experience. In: *Journal of Urology.* ; 2005. doi:10.1097/01.ju.0000179537.36472.59
135. Masterson JH, Woo JR, Chang DC, et al. Dyslipidemia is associated with an increased risk of nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2014. doi:10.1007/s00240-014-0719-3
136. Shang W, Li Y, Ren Y, Yang Y, Li H, Dong J. Nephrolithiasis and risk of hypertension: A meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrol.* 2017. doi:10.1186/s12882-017-0762-8
137. Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol.* 2019;29(1):27-32. doi:10.1097/MOU.0000000000000557
138. Sas DJ, Becton LJ, Tutman J, Lindsay LA, Wahlquist AH. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2016. doi:10.1007/s00240-015-0827-8
139. Kieran K, Giel DW, Morris BJ, et al. Pediatric urolithiasis - Does body mass index influence stone presentation and treatment? *J Urol.* 2010.

doi:10.1016/j.juro.2010.03.111

140. Sopińska M, Wawrzyniak A, Jobs K, Kalicki B. Urolithiasis in patients with normal and high body mass: A single-centre study. *Pediatr i Med Rodz.* 2019.
doi:10.15557/PiMR.2019.0025
141. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Influence of Body Mass Index on Quantitative 24-Hour Urine Chemistry Studies in Children With Nephrolithiasis. *J Urol.* 2009.
doi:10.1016/j.juro.2009.05.052
142. Pak CYC, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology.* 2003. doi:10.1016/S0090-4295(02)02421-4
143. Wojciechowska M, Bieniaś B, Sobieszczkańska-Droździel A, Wieczorkiewicz-Płaza A, Beń-Skowronek I, Sikora P. [Recurrent urolithiasis as a symptom of primary hyperparathyroidism in a 16-year-old boy]. *Pol Merkur Lekarski.* 2018.
144. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00483.x
145. Szmigielska A, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Epidemiology and types of urolithiasis. *Pediatr i Med Rodz.* 2019;15(1):22-25. doi:10.15557/pimr.2019.0004
146. Kalicka K. *Rozprawa Doktorska Pt. „Ocena Metabolicznych Czynn timerzyka Kamicy Nerkowej u Dzieci z Wybranymi Wrodzonymi Wadami Układu Moczowego”*.; 2016.
147. Sepahi MA, Eftekhari SS, Shahmoradi S, Talebizadeh M, Rashidinia S, Hejazi SS. Metabolic and anatomic abnormalities associated with pediatric nephrolithiasis: A cross-sectional study. *Int J Pediatr.* 2017. doi:10.22038/ijp.2017.22705.1896
148. Bik A, Aaslid A, Tkaczyk M. Retrospektywne analiza kliniczna kamicy dróg moczowych u dzieci do 3 roku życia. 2013;(1):21-24.
149. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. *Ann Transl Med.* 2017. doi:10.21037/atm.2016.11.73
150. Naseri M, Varasteh AR, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis.* 2010.
151. Schissel BL, Johnson BK. Renal stones: Evolving epidemiology and management. *Pediatr Emerg Care.* 2011. doi:10.1097/PEC.0b013e3182228f10
152. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol.* 2008. doi:10.1007/s00467-008-0769-2
153. Rakowska M, Królikowska K, Jobs K, Placzyńska M, Kalicki B. Pathophysiology and symptoms of renal colic in children - a case report. *Dev period Med.* 2018.

154. McKay CP. Renal Stone Disease. *Pediatr Rev.* 2010:179-188. doi:10.1542/pir.31-5-179
155. Marzuillo P, Guarino S, Apicella A, La Manna A, Polito C. Why we need a higher suspicion index of urolithiasis in children. *J Pediatr Urol.* 2017. doi:10.1016/j.jpuro.2016.12.021
156. Gürgöze MK, Mehmet YS. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2011. doi:10.1007/s00467-011-1803-3
157. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, et al. Pediatric urolithiasis: An 8-year experience of single centre. *Int Urol Nephrol.* 2008. doi:10.1007/s11255-007-9234-6