Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
Kierownik: prof. dr hab. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; sekretariat: tel. 71736 44 00, fax 71736 44 09

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
lekarz Alicji Szymańskiej
pt.: „Ocena gospodarki wodno-elektrolitowej i wybranych czynników wpływających na funkcję układu moczowego u dzieci z zaburzeniami mikcji".

Zaburzenia mikcji, do których dochodzi w przebiegu różnych patologii, stanowią istotny problem medyczny wieku rozwojowego. Najczęściej są to czynnościowe dysfunkcje dolnych dróg moczowych z dominacją monosymptomatycznego moczenia nocnego (MMN), rzadziej, wady anatomiczne i przyczyny neurologiczne, wśród których istotną rolę odgrywa pęcherz neurogenny (PN) [neurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa]. Dzieciom z moczeniem nocnym często towarzyszą zaparcia oraz poważne zaburzenia emocjonalne, uniemożliwiające prawidłowe funkcjonowanie nie tylko dziecka, ale i całej rodziny. Z kolei dzieci z pęcherzem neurogennym, obok powyższych dolegliwości, narażone są na nawrotowe zakażenia układu moczowego oraz na rozwój przewlekłej choroby nerek (PCHN) z koniecznością leczenia nerkozastępczego włącznie, co bardzo znacząco pogarsza jakość życia. Ważne jest zatem, by w obu przypadkach, różniących się i przebiegiem i konsekwencjami, poznać patomechanizmy towarzyszących im zaburzeń, by wykorzystać je w planowaniu strategii terapeutycznych. W powyższym świetle wybór tematu uważam za trafny i bardzo ważny z klinicznego punktu widzenia, a postawione w celach pracy zadania są jak najbardziej uzasadnione.

Pierwszym ważnym celem rozprawy doktorskiej lek. Alicji Szymańskiej była ocena wydalania elektrolitów z moczem oraz określenie ryzyka zagrożenia kamicą szczawianową pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym. Drugi cel to określenie funkcji nerek na podstawie wybranych markerów wczesnego uszkodzenia nerek oraz ocena zaburzeń czynności pęcherza moczowego u dzieci z

PN. Zamierzeniem Doktorantki, zasługującym na uznanie, była próba identyfikacji dzieci z PN o zwiększonym ryzyku rozwoju PCHN.

W tym miejscu mam drobną uwagę w odniesieniu do tytułu rozprawy. Cele wskazują jasno, że są one inne w poszczególnych badanych grupach i to powinno znaleźć odzwierciedlenie w tytule pracy.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska, zawierająca 90 stron ma charakter monografii. Została zredagowana w sposób typowy dla tego rodzaju publikacji. Składają się na nią: wykaz skrótów, spis tabel i rycin oraz rozdziały: Wstęp, Cele badań, Materiał i metodyka, Wyniki badań, Podsumowanie wyników, Dyskusja, Wnioski, Ograniczenia badań, Streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Piśmiennictwo. Załącznikiem do monografii jest opublikowana w *Journal of Nephropathology* praca pt.: „Urinary risk factors for calcium oxalate urolithiasis in children with monosymptomatic enuresis", w której pierwszym autorem jest prawdopodobnie Doktorantka (A. Liszewska – nazwisko panieńskie?). Przedstawiono w niej praktycznie wszystkie wyniki rozprawy doktorskiej z części I dotyczącej chorych z moczeniem nocnym.

Wprowadzeniem do pracy jest wstęp, który stanowi omówienie fizjologicznych podstaw mikcji wraz z rycinami, które obrazują ten proces. W kolejnych częściach Doktorantka opisuje zaburzenia mikcji, przedstawiając kryteria ich aktualnego podziału. Następny fragment rozprawy omawia typowy dla tych schorzeń proces diagnostyczny ze szczególnym uwzględnieniem roli badania urodynamicznego. Wprawdzie omówienie to zawiera powszechnie znane elementy ale w sposób jasny je systematyzuje.

Ze zrozumiałych względów Doktorantka więcej miejsca poświęca problemowi monosymptomatycznego moczenia nocnego oraz pęcherza neurogennego. Zawarte we wstępie informacje wprowadzają czytelnika w zagadnienia stanowiące podstawę założeń rozprawy doktorskiej i dowodzą szerokiej wiedzy lek. Alicji Szymańskiej w przedmiocie badań.

Cele pracy, o których wspomniałam powyżej, są jasno sformułowane.

Materiał kliniczny stanowią dwie różne grupy pacjentów; do pierwszej włączono 83 dzieci z MMN i adekwatnie dobraną 121 - osobową grupę kontrolną. Grupa MMN jest liczbowo reprezentatywna i homogenna. Wyjaśnienia wymaga jednak włączenie do niej dzieci poniżej 5 roku życia, gdyż wg obowiązujących

kryteriów, MMN pierwotne możemy rozpoznać dopiero po 5 roku życia. Do grupy drugiej włączono 33 dzieci z pęcherzem neurogennym wraz z 20 osobową grupą kontrolną. Ta grupa jest mniej reprezentatywna z uwagi na heterogenność w wielu aspektach, co zauważa sama Doktorantka. Przy dokonaniu podziałów wynikających z tych odmienności, liczebność podgrup jest niewielka, przez co siła wniosków jest słabsza. Wprawdzie lek. Alicja Szymańska, jako kryterium wykluczenia z tej grupy uwzględniła zakażenie układu moczowego (ZUM) w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed badaniem, ale nie podała danych dotyczących wcześniejszych gorączkowych ZUM. Jest to ważne w odniesieniu do istotnego wpływu tego czynnika na funkcję nerek. Należałoby także podać wiek pacjentów w tej grupie, w kontekście wykonywania badań uroflowmetrycznych.

Drobna uwaga dotyczy także skąpych informacji na temat sposobu rekrutacji dzieci do grupy referencyjnej. W jednym miejscu Doktorantka pisze o pacjentach, w innych - o dzieciach zdrowych. Wymaga to uściślenia.

W grupie dzieci z MMN oraz w odpowiedniej grupie kontrolnej lek. Alicja Szymańska oznaczała w dobowej zbiórce moczu wydalanie Ca, Na, Mg, cytrynianów, szczawianów, a więc promotorów i inhibitorów krystalizacji, uwzględniając również masę ciała i wydalanie kreatyniny. Badała także wydalanie kwasu moczowego, odczyn i osmolarność moczu oraz Boński Indeks Ryzyka (BRI). W grupie dzieci z pęcherzem neurogennym oceniała klasyczne parametry funkcji nerek (stężenie kreatyniny, cystatyny C, eGFR), a także wydalanie białka wiążącego retinol (RBP4) jako wskaźnika wczesnego uszkodzenia cewek nerkowych.

Metody zastosowane w pracy są współczesne i wiarygodne, a dobór narzędzi statystycznych uważam za trafny.

Z ciekawości recenzenta mam pytanie dotyczące wyboru sposobu oceny filtracji kłębuszkowej (eGFR). W zdecydowanej większości publikacji pediatrycznych przedstawiany eGFR wyliczany jest na podstawie wzoru Schwarza, a nie wg wzoru Counahana-Barrata. Co zdecydowało o takim wyborze? W jaki sposób dokonywano pomiarów wzrostu u dzieci na wózku inwalidzkim?

Wyniki badań podano w odrębnym rozdziale. Przedstawiono je w 10 przejrzystych i starannie wykonanych tabelach. Wyjątek stanowi tabela 10, która jest słabo czytelna. Dodatkowo wyniki zobrazowano na 6 rycinach, w opisie których zabrakło wartości r i p.

W grupie dzieci z MMN Doktorantka wykazała wyższe dobowe wydalanie wapnia oraz szczawianów, a także wyższe wartości BRI z jednoczesnym niższym wydalaniem cytrynianów w porównaniu do grupy kontrolnej. To bardzo ważnie spostrzeżenie z klinicznego punktu widzenia; przemawia bowiem za poważnym zagrożeniem rozwoju kamicy szczawianowo-wapniowej.

Wyniki uzyskanie w grupie dzieci z pęcherzem neurogennym, z uwagi na małą liczebność grupy i jej heterogenność należy interpretować z dużą ostrożnością.

Doktoranta wykazała istotnie wyższe wydalanie RBP4 z moczem u dzieci z PN w porównaniu z grupą referencyjną, co sugeruje, że wskaźnik RBP4/kreatynina może być przydatnym markerem w ocenie i monitorowaniu czynności nerek w tej grupie pacjentów. Niewątpliwie pomogłoby to w identyfikacji chorych o zwiększonym ryzyku rozwoju PCHN i objęcie ich szczególną opieką. W tym miejscu zachęcam Doktorantkę do kontynuowania badań na liczebnie większej grupie pacjentów z PN, z wyodrębnieniem bardziej jednolitych podgrup.

W rozdziale V: Podsumowanie wyników Doktorantka nie ustrzegła się nieścisłości. W części odnoszącej się do pacjentów z MMN: punkty 6 i 7 nie są wynikami a wnioskami i powinny być usunięte. Z kolei w części odnoszącej się do chorych z PN, w punkcie 3 i 5, kierunek zmian wartości badanych parametrów powinien być jasno przedstawiony (wyższe, niższe, a nie tylko odnotowanie, że istnieją różnice).

Dyskusja, podobnie jak cały projekt badawczy, podzielona jest na dwie części, w których lek. Alicja Szymańska omawia uzyskane wyniki w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa. Jako recenzent mam drobne uwagi do części drugiej, w której zbyt dużo miejsca poświęca Autorka sprawom ogólnym, nie związanym z wynikami badań, a zbyt rzadko odnosi się do danych literaturowych dotyczących biomarkerów uszkodzenia cewek nerkowych. Jeśli brak jest doniesień w odniesieniu do RBP4 to należałoby to podkreślić i omówić dane dotyczące innych biomarkerów uszkodzenia cewek (np. KIM-1 czy NGAL) w tej grupie pacjentów.

Pracę podsumowuje 7 wniosków, odpowiadających celom pracy. Jednak wnioski 3-6 powinny być przeredagowane, gdyż są raczej wynikami badań. Uściślenia wymaga dodatkowo wniosek/wynik 5, w którym Doktorantka stwierdza, iż u pacjentów z PN obserwowano obniżoną filtrację kłębuszkową. Jest to niezgodne z wynikiem w tabeli, zamieszczonej na stronie 52 [eGFR w PN: mediana 182,7 (103,9-310) ml/min/1,73m2 vs eGFR zdrowi: 147.3 (110-197) ml/min/1,73m2].

Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 97 pozycji i jest właściwie cytowane w tekście.

Podsumowując: pomimo powyższych uwag rozprawę doktorską lekarz Alicji Szymańskiej oceniam pozytywnie. Doktorantka wykazała się umiejętnością realizacji badań naukowych oraz znajomością wiedzy dotyczącej zarówno monosymptomatycznego moczenia nocnego jak i pęcherza neurogennego u dzieci. Wniosła nowe elementy do wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych sprzyjających rozwojowi kamicy szczawianowej u dzieci z MMN oraz na temat ryzyka wczesnego uszkodzenia nerek w grupie chorych z PN. Uzyskane wyniki, o ile zostaną potwierdzone na większym materiale będą miały ważne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Alicji Szymańskiej spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r poz. 1789) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Alicji Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Anna Medyńska

Anna Medyńska

Wrocław, dnia 10.09.2023 r.