

dr hab. med. Rafał Chrzan, profesor UJ  
Kierownik Kliniki Urologii Dziecięcej  
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
ul. Wielicka 265  
30-663 Kraków  
Tel. 126572131

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt.**

**Analiza niepowodzeń w leczeniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci za pomocą ostrzyknięcia ujścia moczowodu dekstromerem kwasu hialuronowego.**

**Autor: lek. med. Michał Puliński**

**Promotor: Prof. dr hab. med. Dariusz Patkowski**

**1. Ocena merytoryczna:**

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność:

Materiał poddany retrospektywnej analizie to 141 chorych leczonych w latach 2004 - 2008 na Oddziale Chirurgii Dziecięcej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie. We wstępie pracy przedstawiono anatomie oraz fizjologię dolnych dróg moczowych ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów prowadzących do powstania odpływu pęcherzowo-moczowodowego (OPM). Omówiono epidemiologię schorzenia oraz historyczne i współczesne metody leczenia OPM.

Biorąc pod uwagę częstość występowania OPM u dzieci, a zwłaszcza odległe skutki nieleczonych lub niewłaściwie leczonych wad oraz zaburzeń czynności dróg moczowych, których objawem jest OPM, wybór podjętej problematyki jest jak najbardziej trafny. W ostatnich latach pojawiło się wiele opracowań, w których oceniano skuteczność leczenia OPM za pomocą iniekcji różnych substancji w okolice ujść moczowodów. Dyżertację cechowałaby większa oryginalność, gdyby jej wyniki zostały opublikowane krótko po zakończeniu rekrutacji chorych. Niemniej, jest ona z pewnością dodatkowym głosem w dyskusji na temat postępowania u dzieci z OPM. W moim przekonaniu ważniejszym problemem jest ustalenie wskazań do zabiegu, a dopiero w dalszej kolejności jego technika. Dlatego tak istotnym jest próba opracowania jednolitego protokołu diagnostyczno-leczniczego, której podjął się doktorant.

Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W przedstawionych wynikach brak jest danych dotyczących czynności dolnych dróg moczowych (DDM) u dzieci starszych. Zaburzenia te są czynnikiem ryzyka wystąpienia OPM.

Pełna ocena czynności DDM i dolnego odcinka układu pokarmowego jest obecnie podstawowym elementem diagnostyki OPM u dzieci. Leczenie dysfunkcji DDM oraz zaparć powinno być pierwszym etapem leczenia OPM zmniejszając jednocześnie częstość zakażeń układu moczowego (ZUM). Biorąc pod uwagę fakt, iż analizowany materiał obejmuje lata 2004-2008 można przyjąć, iż wiedza na temat etiopatogenezy OPM nie była taka jak w chwili obecnej. Doktorant powinien jednak rozwinąć ten punkt w dyskusji. Beleczkowanie pęcherza stwierdzono u 37% dziewcząt ze zwężeniem i bez zwężenia cewki. Dlaczego pacjenci bez anatomicznej przeszkody mieli wzmożoną trabekulację ściany? Czy było to wynikiem przeszkody czynnościowej?

Ważnym zagadnieniem są anatomiczne anomalie cewki moczowej i ich możliwy wpływ na czynność DDM. Stwierdzono mniejszą liczbę niepowodzeń u dziewcząt, u których wykonano kalibrację ujścia cewki. Doktorant sugeruje, iż dziewczynki z szeroką cewką są w grupie ryzyka niepowodzeń. Czy jest to aby słuszna konkluzja? A może właśnie zabieg poszerzenia zwężonej cewki spowodował zmianę dynamiki DDM i przyczyniła się do ustąpienia OPM, a zastosowanie ostrzyknięcie nie było w pełni wskazane?

Stwierdzono, iż objętość preparatu (dekstromeru kwasu hialuronowego) użyta do ostrzyknięcia jest czynnikiem ryzyka niepowodzenia u dziewcząt. Im większa, tym gorszy rezultat. Rodzi się jednak pytanie, dlaczego podawano go więcej? Jeśli ujście się nie domykało, to było nieprawidłowe (np w układzie zdwojonym) lub były trudności techniczne. Czy wskazania do zabiegu były dobre w tej grupie?

Doktorant stwierdza, iż wyższy stopień OPM u chłopców do 1 rż jest wynikiem nieprawidłowej czynności pęcherza. Jest to pewne niedomówienie. U niemowląt obu płci obecność OPM może być wynikiem dojrzewania czynności DDM, a dysfunkcja wypieraczowo-zwieraczowa jest etapem tego rozwoju. Z uwagi na wyższe ciśnienia w pęcherzu, u chłopców rzeczywiście częściej stwierdza się OPM, ale ustępuje on również częściej.

Dyskusja poprowadzona jest dobrze potwierdzając umiejętności analityczne doktoranta. Uzyskane wyniki zostały zestawione z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Omawiając doświadczenia własne na tle literatury doktorant wykazuje się przenikliwością i znajomością zagadnienia.

#### Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

W piśmiennictwie anglosaskim obowiązującym jest termin *overactive bladder*. Pomimo, iż używana w polskim piśmiennictwie terminologia jest niejednorodna, to określenie pęcherz nadczynny (lub nadaktywny) jest bardziej poprawne niż pęcherz nadreaktywny. Nadczynność (nadreaktywność) pęcherza podano jako przykład czynnościowej przeszkody podpęcherzowej (str. 6). Nadczynność pęcherza jest niewątpliwie związana z podwyższonym ciśnieniem śródpęcherzowym i wywołuje OPM, jednak nie stanowi przeszkody podpęcherzowej.

Doktorant stwierdza, iż z wiekiem maleje ilość (powinno być liczba) dzieci z objawami OPM, co jest spowodowane samoistnym wyleczeniem (str. 90). Leczenie jest procesem aktywnym. OPM może ustąpić samoistnie lub zostać wyleczony (zachowawczo lub chirurgicznie).

W opracowaniu naukowym nie powinno się stosować nazwy handlowej (Deflux), lub używając takową, dodać znak towarowy „®”

Do opisu anatomii powinno się używać przyjętych określeń medycznych: ujście nie jest położone wysoko, tylko dogłowo (str 95).

Należy unikać powielania oczywistych wyników. Jeśli leczenie zakończyło się sukcesem w 91% przypadków, to jest oczywistym, iż niepowodzenie stwierdzano w 9%.

Korekty wymagają drobne błędy językowe, zarówno interpunkcyjne jak i stylistyczne. Nie można *przedstawić statystyk* (m. in. tytuł tabeli 10). Na stronie 32 podano, iż analizowana ilość iniekcji. Rzeczownik *ilość* stosuje się do cech niepoliczalnych, tak więc powinno być - *liczba iniekcji*. Porównując dwie wartości lub składowe zdania powinno się stosować spójnik *niż*, a nie *jak* (... średni wiek ... był wyższy *niż* u innych autorów ... ) – strony 89 i 91.

## **2. Ocena metodologiczna**

### Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Bibliografia obejmuje 107 pozycji od roku 1962 do 2016, jak również pojedyncze doniesienia o charakterze historycznym. Cytowane jest piśmiennictwo krajowe oraz zagraniczne w formie rozdziałów, publikacji oryginalnych i doniesień zjazdowych. Zachowana jest chronologiczna kolejność cytowań. Różnorodność oraz dobór piśmiennictwa świadczy o znajomości omawianego zagadnienia przez doktoranta.

Powinno się unikać cytowania całych rozdziałów z prac zbiorowych, zwłaszcza bez precyzyjnego podania numeru strony. Doktorant stosuje naprzemienne kilka systemów (stylów) cytowania piśmiennictwa. W niektórych cytowaniach podano jedynie tytuły oraz autorów, a brak jest szczegółów dotyczących źródła (nr 23, 37, 40 itp).

Doktorant sugeruje, iż ostrzyknięcia ujęć jest najczęstszą formą leczenia OPM nie podając źródła tego stwierdzenia.

### Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Lek. med. M. Puliński podjął się szczegółowej analizy wyników endoskopowego leczenia OPM i próby ustalenia czynników ryzyka niepowodzeń zastosowania tej metody. Cele pracy zostały sformułowane zwięźle i w logiczny sposób wynikają z danych epidemiologicznych podanych we wstępie. Dodatkowym celem pracy było opracowanie algorytmu postępowania diagnostycznego. Cele te zostały zrealizowane, a wnioski przedstawiono w 3-ciu punktach. Wnioski odnoszą się do przeprowadzonej analizy i uzyskanych wyników. Podsumowaniem jest wspomniany już algorytm.

### Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Zwraca uwagę bardzo dobrze przygotowany protokół śródoperacyjnej oceny pęcherza. Szczegółowo opisano ujednoliconą technikę zabiegu. W tabeli 2 podano dane dotyczące wszystkich 141 pacjentów, co świadczy o dobrym przygotowaniu do badania oraz rzetelności doktoranta.

Przeanalizowano szereg zmiennych mogących mieć wpływ na przebieg leczenia m.in. płeć, wiek, masę ciała, położenie i wygląd ujścia, stan ściany pęcherza moczowego, objętość podanej substancji oraz liczbę zabiegów u jednego pacjenta.

Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy do 7 lat. Ultrasonografię wykonywano po 4 tygodniach oraz 6 miesiącach po zabiegu, ale nie podano jej wyników. Wagę naukową pracy podniosłoby opracowanie długoterminowych wyników, np. po 5 – 6 latach od ostatniego ostrzyknięcia, dla wszystkich pacjentów.

Omawiając diagnostykę OPM stwierdzono, iż USG stosuje się do oceny funkcji górnych dróg moczowych (str 21). W jaki sposób można ocenić tą funkcję w badaniu ultrasonograficznym?

Szeroko omówiono cystometrię pomijając badanie nieinwazyjne (uroflowmetria i zaleganie moczu po mikcji, dzienniczek mikcji).

Kryteria włączenia do grupy oraz kryteria wykluczające powinny być jasno wypunktowane. Czy dzieci z neurogeną dysfunkcją DDM zostały wykluczone z analizy? Jak definiowano ZUM i czy były to infekcje z gorączką? Podano, iż u niektórych dzieci wykonano uroflowmetrię i cystometrię. Jakie były kryteria i u ilu wykonano to badanie?

Należy podkreślić, iż szczegółowo podano przebieg okresu pooperacyjnego u 14 pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia. Dodatkowym atutem byłaby próba wyciągnięcia wniosków z analizy tych przypadków, np. czy nie należałoby zmodyfikować wskazań?

Podsumowując uzyskane wyniki doktorant opracował algorytm diagnostyczno-terapeutyczny. Algorytm powinien w jednoznaczny sposób wskazywać kolejne kroki postępowania. Doktorant sugeruje, iż po badaniu USG powinno się wykonać badanie urodynamiczne lub renoscyntyografię bierną nie podając jakie są wskazania do poszczególnych badań. Jeśli brak jest zmian w nerkach należy wdrożyć leczenie zachowawcze u K i M od 0 do 5 r.ż i M >5 r.ż. (czyli i w wszystkich M), a co należy zrobić u K > 5 r.ż bez zmian w nerkach? Wskazaniem byłoby podkreślenie konieczności wykluczenia obecności wad anatomicznych oraz zaburzeń czynnościowych DDM, które w konsekwencji prowadzą do wtórnego OPM, a powinny być leczone w pierwszej kolejności.

Do analizy statystycznej użyto pakietu statycznego statistica v.12. Zastosowano testy statystyczne: Shapiro-Wilka, Barleta, t-Studenta, U Manna-Whitneya. Przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

Cennym uzupełnieniem dyzertacji byłby akapit podsumowujący słabe punkty i ograniczenia całego badania wskazujący na niedociągnięcia, które są nieuniknionym elementem każdego procesu diagnostyczno-leczniczego oraz retrospektywnej ocenie wyników.

#### Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Przedłożona do recenzji rozprawa to 101 stron maszynopisu obejmującego 6 rozdziałów (wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski) oraz piśmiennictwo. Pracę opatrzone w 38 tabel, 6 rycin, 7 fotografii i 37 wykresów oraz dołączono wykaz zastosowanych skrótów i streszczenia: w języku polskim i angielskim. Układ i struktura pracy w pełni odpowiadają przyjętym standardom.

### **3. Wniosek końcowy (konkluzja)**

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawiony materiał został szczegółowo i poprawnie zanalizowany. Niedociągnięcia dyzertacji, o których wspomniano w recenzji wymagają korekty, ale w żadnym stopniu nie umniejszają jej wartości naukowej.

Przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim i dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszenie lek. med. Michała Paulińskiego do dalszych etapów obrony przewodu doktorskiego.

Rafał Chrzan

