UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wrocław, 04. 04. 2020

Recenzja
rozprawy doktorskiej pani lek. Katarzyny Dyląg
pt. „Występowanie wad układu moczowego, zaburzeń funkcji nerek oraz nadciśnienia tętniczego u pacjentów z płodowym zespołem alkoholowym (FAS), częściowym płodowym zespołem alkoholowym (pFAS) i neurorozwojowymi uszkodzeniami związanymi z narażeniem na alkohol w życiu płodowym (ARND)."
przygotowana na podstawie decyzji
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani lek. Katarzyny Dyląg jest wynikiem badań nad pacjentami ze spektrum poalkoholowych zaburzeń rozwojowych (FASD), badań nad zakresem objawów u pacjentów z FASD wynikających z toksycznego wpływu alkoholu na wszystkie komórki organizmu płodu. Doktorantka w swojej pracy skupiła się na określeniu częstości występowania wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną. Ponadto w pracy doktorantka oceniła rodzaj najczęściej występujących wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD, porównała występowanie poszczególnych wad układu moczowego pomiędzy grupami pacjentów z FAS, pFAS i ARND, określiła częstość występowania zaburzeń czynności nerek w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną oraz częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną. Autorka podjęła się badań nad tym problemem z uwagi na brak aktualnych danych dotyczących częstości i specyfiki wad budowy układu moczowego u pacjentów z grupy FASD. Od tego czasu technika badania ultrasonograficznego rozwinęła się znacząco, co umożliwiło dokładniejszą ocenę układu moczowego oraz wpłynęło na poprawę wykrywalności wielu wad wrodzonych u dzieci. Według mojej obserwacji, istotny jest również powód społeczny podjęcia w/w badań nad dziećmi z FASD – rozpowszechnianie wśród specjalistów medycznych

problemu dzieci z FASD, poprawa procedur diagnostycznych FASD i ustalenie standardów terapeutycznych. Badania wykonane przez Doktorantkę wykonywane były w Klinice Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego Katedry Pediatrii Instytutu Pediatrii w Krakowie i prowadzone były w latach 2016-2018 pod kierunkiem prof. nadzw. Doroty Drożdż.

Alkohol jest jednym z lepiej poznanych teratogenów, jego oddziaływanie na rozwijający się płód znane jako Płodowy Zespół Alkoholowy (FAS - Fetal Alcohol Syndrome) zostało po raz pierwszy opisany w literaturze w 1968 roku przez P.Lemoine'a. Prace nad wyodrębnieniem specyficznych wad wrodzonych kontynuowali później Jones and Smith, określając w 1973r. cztery obszary zaburzeń wynikających z nadużywania alkoholu podczas ciąży (anomalie w wyglądzie twarzy, anomalie narządów wewnętrznych i układu szkieletowego, prenatalne i postnatalne zaburzenia wzrastania oraz opóźnienie w rozwoju psychoruchowym).

W 2000r. Ann Streissguth oraz Kieran O'Malley wprowadzili termin FASD (*Fetal Alcohol Spectrum Disorder*, w polskim przekładzie z 2010r: *Spektrum Poalkoholowych Wrodzonych Zaburzeń Rozwojowych*). Termin ten interpretowany był jako pojęcie *parasolowe*, które zawierało w sobie dziesiątki konkretnych rozpoznań, różniących się stopniem nasilenia zarówno zmian fizycznych (szczególnie specyficznych cech dysmorfii twarzy i innych części ciała, zaburzeń wzrostu i wad rozwojowych) jak i funkcjonalnych (dotyczących procesów poznawczych, emocji, zachowania). FASD nie stanowi samo w sobie diagnozy klinicznej, pozwala jednakże na objęcie diagnozą pacjentów po intoksykacji alkoholem in utero oraz wyodrębnienie klinicznych kategorii diagnostycznych różniących się nazwą w zależności od zastosowanego schematu badania.

Na podstawie jak dotychczas nielicznych badań epidemiologicznych szacuje się, że w Polsce i w Europie FASD (ang. Fetal Alcohol Spectrum Disorders – Spektrum Poalkoholowych Wrodzonych Zaburzeń Rozwojowych) dotyczy około 2% wszystkich żywych urodzeń. Tylko 10 % dzieci z FASD ma cechy pełnoobjawowego FAS. W tej grupie dzieci, po wykluczeniu chorób genetycznie uwarunkowanych ze zbliżonym fenotypem, rozpoznanie jest zazwyczaj postawione dość szybko. Diagnostycznym wyzwaniem pozostają dzieci, u których następstwa alkoholu w życiu płodowym prowadzą nieraz do poważnych problemów neurorozwojowych, natomiast diagnoza jest utrudniona przez brak charakterystycznych cech dysmorfii i/lub wywiadu dotyczącego alkoholu w czasie ciąży.

Wiadomo, że szansę na udaną pomoc dzieciom z FASD istotnie zwiększa wczesna diagnoza dokonana już w pierwszych latach życia. Aktualnie dla celów diagnostycznych stosuje się jeden z pięciu przyjętych na świecie standardów diagnozy FASD, z których każdy oprócz cech fizycznych i wad rozwojowych oraz ekspozycji na alkohol w życiu płodowym, obejmuje również zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Te ostatnie w sposób istotny wpływają na całe życie osób z FASD zaburzając ich funkcjonowanie poznawcze, społeczne i emocjonalne.

Ocena pracy doktorskiej:

Ocena pracy doktorskiej obejmowała ocenę merytoryczną i metodologiczną pracy oraz podsumowanie i wnioski końcowe. Rozprawa doktorska pani Katarzyny Dyląg została skonstruowana na podstawie klasycznej dysertacji. Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 93 strony z tradycyjnym podziałem na wstęp, określenie celów pracy wraz z uzasadnieniem podjęcia tematu, metody, wyniki oraz omówienie wyników i dyskusję, a także wnioski wraz z sugerowanym dalszym kierunkiem badań. Ponadto praca obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię oraz wykaz skrótów, spis rycin i tabel.

We Wstępie Autorka szczegółowo przedstawiła aspekty historyczne, patofizjologiczne, epidemiologiczne, diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne FASD. Na uwagę zasługuje przedstawienie szczegółowych danych epidemiologicznych oraz danych klinicznych obejmujących obecność wad rozwojowych poszczególnych narządów u dzieci z FASD, co wymagała szerokiego i rzetelnego przeglądu literatury. Ta część wstępu jest szczególnie wartościowa pod względem edukacyjnym. Wstęp jest również tekstem, który powinien być opublikowany jako artykuł poglądowy.

Jedynym ale ważnym zarzutem merytorycznym tej części dysertacji (jak i w dyskusji) jest brak korelacji wymienianych wad rozwojowych występujących u dzieci z FASD do danych z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych, który jest w Polsce rzetelnie prowadzony od wielu lat, należy do europejskiego Eurocat-u i odzwierciedla dane epidemiologiczne wad rozwojowych u dzieci rodzonych w Polsce.

Spośród uwag redakcyjnych w tej części, wymienię kilka, które jednak nie wpływają na wartość merytoryczną wstępu. Na przykład na stronie 17 jest napisane „Rozszczep wargi z towarzyszącym rozszczepem podniebienia lub bez niego często łączy się w praktyce klinicznej i anegdotycznych opracowaniach z prenatalną ekspozycją na alkohol," – wydaje się, ze w opracowaniach naukowych nie powinniśmy się powoływać na opracowania anegdotyczne z wielu powodów, m.in. żeby nie powielać negatywnych konotacji dotyczących pacjentów z FASD. Na stronie 19 niepoprawnie jest napisana nazwa choroby Hirschsprunga (jest „Hirschprunga", powinno być Hirschsprunga, nazwa choroby pochodzi od lekarza Haralda Hirschsprunga).

Wstęp stanowi szczegółowe i rzetelne omówienie poruszanych zagadnień, w oparciu o szeroką i aktualną literaturę i pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z problemami, na których Doktorantka skupia się w swojej pracy badawczej. Przedstawiona wnikliwa analiza aktualnej literatury nie pozostawia wątpliwości, że decyzja Doktorantki o kierunku prowadzonych badań jest w pełni uzasadniona zakresem obecnej wiedzy, zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Cel rozprawy doktorskiej pani Katarzyny Dyląg oraz uzasadniania podjęcia tematu zostały sformułowane logicznie, spójnie i konkretnie, co potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki. Głównymi celami badań Doktorantki były:

1) określenie częstości występowania wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną

2) ustalenie rodzaju najczęściej występujących wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD

3) porównanie występowania poszczególnych wad układu moczowego pomiędzy grupami pacjentów z FAS, pFAS i ARND

4) określenie częstości występowania zaburzeń czynności nerek w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną

5) określenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną.

Badania zostały przeprowadzone pomiędzy styczniem 2016 roku a styczniem 2018 roku u 102 pacjentów z grupy FASD (od opiekunów których uzyskano zgodę na uczestnictwo w badaniu) oraz u 280 pacjentów oddziału gastroenterologii dziecięcej. Należy podkreślić, że grupa badana jest liczna, co podkreśla wysoki impakt statystyczny wyników badań. Pacjenci z rozpoznaniem FASD byli pod opieką Centrum Kompleksowej Diagnostyki FASD przy Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym im. św. Ludwika w Krakowie. Rozpoznanie FASD zostało postawione przez wielospecjalistyczny zespół (pediatra, psychiatra dziecięcy, psycholog) według kryteriów IOM. Operowano jednym z trzech rozpoznań z kręgu FASD (FAS, pFAS lub ARND). Właściwie zostały określone kryteria wyłączenia do badań. Żaden z pacjentów nie spełnił kryteriów wykluczenia. Wskaźnik odpowiedzi był imponujący - wyniósł 100%.

Badania podjęte przez Doktorantkę mają szerokie implikacje kliniczne, wpływają na lepsze zrozumienie etiopatogenezy FASD, przyczyniają się do rozpowszechniania wiedzy o FASD. Podejście do zagadnienia naukowego jakie prezentuje Doktorantka świadczy o bardzo dojrzałym i naukowo zasadnym potraktowaniu tematu.

Rozdział Doktorantki „Omówienie wyników i dyskusja" jest kwintesencją naukowej analizy i dyskusji, dokładnie i dobitnie tłumaczy uzyskane wyniki badań własnych. Przyznaję, że była to bardzo interesująca lektura, szczególnie, że omawiane problemy dotyczą ważnego klinicznie i społecznie problemu dzieci z zaburzeniem rozwoju. Doktorantka nie zrezygnowała nawet z omówienia skomplikowanych wątków patogenetyczych badanych wad rozwojowych w kontekście wiedzy ogólnej oraz szczególnie w kontekście teratogennego działania alkoholu na płód. Ta część Dyskusji była najbardziej intrygująca naukowo. Szczególne znaczenie kliniczne miały wyniki obejmujące

rozmiary nerek, czynność nerek oraz wartości ciśnienia tętniczego u dzieci z FASD w porównaniu z grupa kontrolną oraz omówienie tych wyników. Jednak w Dyskusji zwraca uwagę brak porównania obserwowanych wad rozwojowych występujących u dzieci z FASD do danych z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych.

W odpowiedzi na postawiony cel, Autorka sformułowała sześć właściwych i logicznych wniosków, w których wskazała, że:

1. Wady układu moczowego występują częściej u pacjentów z rozpoznaniem FASD niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Natomiast częstość występowania wad układu moczowego nie różni się pomiędzy pacjentami, u których rozpoznano FAS, pFAS i ARND.
2. Większa częstość występowania dotyczy zarówno wad miąższu nerki, wad układu kielichowo-miedniczkowego, jak i nieprawidłowości dotyczących pęcherza moczowego.
3. Większość wad układu moczowego występujących u pacjentów z rozpoznaniem FASD ma charakter łagodny i nie wiąże się z poważnymi konsekwencjami klinicznymi w wieku dziecięcym.
4. U dzieci z FASD obserwuje się zmniejszony rozmiar nerek, co pośrednio może przekładać się na mniejszą liczbę nefronów i większe zagrożenie rozwojem nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w przyszłości.
5. Funkcja wydzielnicza nerek u pacjentów z rozpoznaniem FASD nie odbiega od obserwowanej w ogólnej populacji pediatrycznej.
6. U dzieci z rozpoznaniem FASD nie stwierdza się zwiększonej predyspozycji do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Wydaje mi się, że niespójnie zostały sformułowane wnioski 4 i 6. Jeżeli u dzieci z FASD obserwuje się zmniejszony rozmiar nerek, co pośrednio może przekładać się na większe zagrożenie rozwojem nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w przyszłości, to dlaczego został sformułowany wniosek, że u dzieci z rozpoznaniem FASD nie stwierdza się zwiększonej predyspozycji do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Rozumiem intencje tych dwóch wniosków, jednak wydaje się, ze w punkcie szóstym powinno być: U dzieci z rozpoznaniem FASD nie stwierdza się nadciśnienia tętniczego.

Po sformułowaniu wniosków Doktorantka zasugerowała dalszy kierunek badań, co optymistycznie wskazuje, że Doktorantka nie zamierza zrezygnować z pracy nad tematyką FASD. Podsumowując wysunięte wnioski z pracy Doktorantki, należy podkreślić, że wyniki Jej badań mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej w celu poprawy procesu diagnostycznego i terapeutycznego FASD.

W tej części pracy Doktorskiej zauważyłem kilka niedociągnięć redakcyjnych i interpunkcyjnych, jednak nieistotnych dla oceny merytorycznej pracy.

Doktorantka zacytowała 214 pozycji literaturowych, właściwie dobranych i aktualnych, dotyczącej sedna poruszanych zagadnień. Cytowane publikacje dowodzą znajomości przez Doktorantkę literatury przedmiotu oraz umiejętności korzystania z licznych i różnorodnych źródeł wiedzy. Ponadto Doktorantka umieściła rzetelnie przygotowanych 16 rycin i 7 tabel przedstawiających wyniki pracy.

W podsumowaniu podkreślę, że uzyskane rezultaty mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej, Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze, wykazuje trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania. Dysertacja Doktorantki cechuje się prawidłowym układem pracy i struktury podziału treści, poprawnością formalno-językową. Znalazłem kilka błędów stylistycznych, interpunkcyjnych czy ogólnie redakcyjnych, co oczywiście nie umniejsza wartości naukowej tej pracy.

W mojej ocenie rozprawa doktorska pani lek. Katarzyny Dyląg spełnia wymogi, stawiane tego typu rozprawom określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 1 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.). Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie pani lek. Katarzyny Dyląg do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto ze względu na ważny naukowo, klinicznie i społecznie temat pracy, jej znaczenie praktyczne oraz fakt, że jako Recenzent, nie znalazłem w powyższej Dysertacji żadnych istotnych merytorycznie negatywnych uwag, wnoszę o wyróżnienie powyższej pracy doktorskiej.

Prof. dr hab. Robert Śmigiel

Robert Śmigiel