

## Streszczenie pracy doktorskiej lek. Katarzyny Dyląg

**Promotor: prof. dr hab. Dorota Drożdż**

**Temat pracy doktorskiej: „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)” – monografia**

### Wstęp

Zespół zaburzeń związanych z narażeniem na działanie alkoholu w życiu płodowym (fetal alcohol spectrum disorders – FASD) obejmujący trzy rozpoznania kliniczne: płodowy zespół alkoholowy (FAS), częściowy płodowy zespół alkoholowy (pFAS) i neurorozwojowe zaburzenia związane z narażeniem na alkohol w życiu płodowym (ARND), charakteryzuje się dużą częstością występowania, przekraczającą 2%. W obrazie choroby najjaskrawiej ujawniają się objawy neuropsychologiczne, wynikające z uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego płodu przez alkohol spożywany przez matkę w okresie ciąży. Przedmiotem dyskusji pomiędzy badaczami pozostaje związek prenatalnej ekspozycji na alkohol z obecnością wad narządowych. Modele zwierzęce FASD wskazują na toksyczny wpływ alkoholu na rozwój nerki i układu moczowego, nieliczne badania z udziałem pacjentów przynoszą sprzeczne wnioski. Celem badania było określenie, czy wśród pacjentów z FASD obserwuje się zwiększoną częstość wad budowy układu moczowego, zaburzeń czynności nerek i nadciśnienia tętniczego.

### Pacjenci i metody

W badaniu wzięli udział pacjenci z rozpoznaniem FASD leczeni w Centrum Kompleksowej Diagnostyki FASD przy Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym im. św. Ludwika w Krakowie. Grupa kontrolna stworzona została z pacjentów Oddziału Gastroenterologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie, którzy pomiędzy styczniem 2016 roku a styczniem 2018 roku przebywali w szpitalu i u których rozpoznano rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego (dzieci >3. roku życia) oraz pacjenci przyjęci do szpitala z powodu ostrej biegunki (dzieci <3. roku życia). Dane w grupie kontrolnej pozyskano retrospektywnie, ze szpitalnej bazy danych. U pacjentów przeprowadzono badanie ultrasonograficzne nerek i układu moczowego, dwukrotnie dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego metodą oscylometryczną, do oceny centyli wykorzystano polskie siatki centylowe OLAF. Ocenie poddano również stężenie kreatyniny w surowicy wykonywane w ramach przygotowania do diagnostyki obrazowej ośrodkowego układu nerwowego z kontrastem oraz obliczono szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR).

### Wyniki

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 102 pacjentów z grupy FASD. Uzyskano zgodę na uczestnictwo w badaniu od opiekunów wszystkich pacjentów. W badaniu wzięło udział: 49 chłopców i 53 dziewczynki. Mediana wieku wynosiła 63 miesiące (27; 116). Mediana wzrostu pacjentów z grupy badanej wynosiła 105 cm (7. centyl), a średnia masa ciała 17 kg (12. centyl). Grupa kontrolna składała się z 280 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 90 miesięcy (18; 129). Średni wzrost pacjentów z grupy kontrolnej wynosił 124 cm (31. centyl), średnia masa ciała wynosiła 23 kg (43. centyl). Stwierdzono zwiększoną częstość występowania wad układu moczowego w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej (39% vs 20%); OR 2,64 (95% CI 1,6–4,34). Większość wad stanowiły zmiany o łagodnym charakterze klinicznym. Częstsze występowanie dotyczyło zarówno nieprawidłowości miąższu nerki: OR 2,93 (95% CI 1,18–7,3), układu kielichowo-miedniczkowego OR 1,74 (95% CI 1,01–2,99) oraz pęcherza moczowego OR 14,38 (95% CI 1,65–125,48). U dzieci z FASD stwierdzono mniejszą średnią długość nerki (73 mm [60; 83] vs 83 mm [70; 96];  $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem eGFR. Pacjenci z grupy badanej charakteryzowali się niższym ciśnieniem skurczowym (100 mm Hg [91; 104] vs 107 mm Hg [100; 114];  $p < 0,001$ ), niższym ciśnieniem rozkurczowym (62 mm Hg [56; 67] vs 70 mm Hg [64; 75];  $p < 0,001$ ), niższym centylem ciśnienia skurczowego (39. [8; 65] vs 60. [33; 83];  $p = 0,001$ ), niższym

centylem ciśnienia rozkurczowego (60. [30; 80] vs 85. [63; 97];  $p < 0,001$ ) niższym stosunkiem ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi oraz ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi (odpowiednio: 0,85 [0,77; 0,89] vs 0,88 [0,84; 0,94];  $p = 0,004$  i 0,85 [0,79; 0,92] vs 0,95 [0,88; 1,03];  $p < 0,001$ ). Stwierdzono większe wartości stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (0,86 [0,74; 1,02] vs 0,78 [0,71; 0,86];  $p < 0,001$ ) i brak różnic pod względem ciśnienia rozkurczowego (0,52 [0,47; 0,64] vs 0,51 [0,45; 0,57];  $p = 0,06$ ).

## Wnioski

Podsumowując, u pacjentów z FASD stwierdza się zwiększoną częstość występowania wad układu moczowego oraz mniejszy rozmiar nerek niż u pacjentów z grupy kontrolnej odzwierciedlającej pediatryczną populację ogólną. Nie stwierdzono nieprawidłowości dotyczących funkcji wydalniczej nerek oraz zwiększonego ryzyka nadciśnienia tętniczego.

## Summary

### Introduction

Fetal alcohol spectrum disorders comprises (FASD) three diagnosis: fetal alcohol syndrome (FAS), partial fetal alcohol syndrome (pFAS) and alcohol related neurodevelopmental disorder (ARND). FASD is a condition with high prevalence, exceeding 2%. The greatest damage caused by prenatal alcohol exposure is done to central nervous system. The influence of prenatal alcohol exposure on other tissues and the association between prenatal alcohol exposure and birth is still disputed. Animal models of have confirmed the toxic effects of prenatal alcohol exposure on kidneys and urinary tract, however the evidence coming from human studies is conflicting. The purpose of this study was to establish the prevalence of kidney and genitorurinary system defects among FASD patients as well as investigate the incidence of impaired kidney function and hypertension in this group of patients.

### Materials and methods

All consecutive patients from Multidisciplinary FASD Diagnostic Center of St. Louis Children Hospital in Cracow, Poland diagnosed with FASD (FAS, pFAS or ARND) by a multidisciplinary team (pediatrician, psychologist, child psychiatrist) were offered participation in the study. Control group consisted of the patients of Gastroenterology Department of St. Louis Children Hospital who were admitted to the hospital due to chronic abdominal pain and were diagnosed with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) or the patients admitted with acute gastroenteritis. The data from these two groups were collected retrospectively, from the hospital database. The patients had renal and urinary tract ultrasound examination performed. Serum creatinine level was also evaluated and blood pressure was taken twice with an oscillometric sphygmomanometer. Polish OLAF charts were used to determine the percentiles of blood pressure.

### Results

The study group consisted of 102 patients (49 boys, 53 girls), 49 of whom had a FAS diagnosis, 21 were diagnosed with pFAS and 35 with ARND. The control group was formed from 280 patients of Gastroenterology and General Pediatrics Department. The prevalence of kidney and urinary tract defects in the study group was significantly higher than in the control group: 39% vs. 20%, respectively, OR 2.64 (1.60-4.34). The incidence of defects of kidney parenchyma was also higher in the study group: OR 2.93 (1.18-7.30). The defects of pelvicalyceal system were observed more frequently in the FASD group with OR 1.74 (1.01-2.99). The kidney size among FASD patients was significantly lower (73mm (60; 83) vs. 83 mm (70; 96);  $p < 0,001$ ) when compared with the control group. No differences were observed regarding estimated glomerular filtration rate (eGFR). In the study group significantly lower systolic blood pressure (100 mmHg (91; 104) vs. 107 mmHg (100; 114);  $p < 0,001$ ), diastolic blood pressure (62 mmHg (56; 67) vs. 70 mmHg (64; 75);  $p < 0,001$ ), systolic pressure percentile (39 (8; 65) vs. 60 (33; 83);  $p = 0,001$ ), diastolic

pressure percentile (60 (30; 80) vs. 85 (63; 97);  $p < 0.001$ ) were observed. The systolic blood pressure/systolic blood pressure attributed to the 95th percentile and diastolic blood pressure/diastolic blood pressure attributed to the 95th percentile ratios were significantly lower in the study group (0.85 (0.77; 0.89) vs. 0.88 (0.84; 0.94);  $p = 0.004$  and 0.85 (0.79; 0.92) vs. 0.95 (0.88; 1.03);  $p < 0.001$ , respectively). The systolic blood pressure/height and diastolic blood pressure/height ratios were calculated to include the youngest children, for whom the percentiles were not available were calculated. The ratio for systolic blood pressure was significantly higher in the control group 0.86 (0.74; 1.02) vs. 0.78 (0.71; 0.86);  $p < 0.001$  and no difference was observed in between the groups regarding diastolic blood pressure (0.52 (0.47; 0.64) vs. 0.51 (0.45; 0.57);  $p = 0.06$ ).

### Conclusion

In summary, kidney and urinary tract defects are more prevalent among patients with FASD in comparison with control group, and a decreased kidney size among FASD patients was also established. However, the impaired kidney function and the risk of hypertension were not observed.