

Warszawa 20.08.2022 r.

Dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. Uła

Wydział Medyczny

Uczelnia Łazarskiego

Warszawa, ul. Świeradowska 43, kod, 02-662

Recenzja

Rozprawy doktorskiej Agnieszki Domin, zatytułowanej:

***„OCENA UKŁADU WEWNĄTRZWDZIELNICZEGO I WYBRANYCH BIOMARKERÓW
METABOLIZMU U PACJENTÓW NARAŻONYCH NA PRENATALNĄ EKSPOZYCJĘ NA ALKOHOL”***

z Uniwersytetu Rzeszowskiego Kolegium Nauk Medycznych

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Artur Mazur

Zaburzenia somatyczne i psychiczne u osób dorosłych w następstwie przewlekłego i sporadycznego spożywania alkoholu etylowego są dość dobrze poznane. Spożywanie alkoholu prowadzi do takich chorób jak przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca, kardiomiopatii, nowotworów trzustki, sutka, przewodu pokarmowego oraz alkoholowego uszkodzenia wątroby, a także do zaburzeń psychicznych.

Mimo tej powszechnej wiedzy nadal część kobiet spożywa alkohol w czasie ciąży. Z danych epidemiologicznych wynika, że w naszym kraju ponad 2,5 miliona obywateli nadużywa alkoholu, a od 1,5 do 2 mln dzieci żyje w rodzinach z problemem alkoholowym. Najnowsze dane wskazują, że niemal 10% kobiet pije alkohol w czasie ciąży, a 50% kobiet podaje picie alkoholu w ciąży przed jej rozpoznaniem.

Ekspozycja płodu na alkohol w czasie ciąży powoduje negatywne skutki dla jego rozwoju. Określa się je, jako Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD), czyli spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych. Nie jest to konkretna jednostka nozologiczna, ale jej rozpoznanie to wypadkowa diagnozy pediatryczno-neurologiczno-psychiatrycznej i psychologiczno-rozwojowej. Z danych piśmiennictwa wynika, że jeden na 13 narażonych na alkohol płodów rodzi się z FASD. Najwięcej dzieci z FAS rodzi się w Europie 37,4 na 10,000 urodzeń, a na świecie 15 na 10,000 urodzeń.

W Polsce z badań Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych prowadzonych w latach 2012-2014 wynika, że rozpowszechnienie FAS wśród 7-9 latków jest nie mniejsze niż 2%.

Łódzki zespół alkoholowy (FAS) został opisany w 1968 roku przez P. Lemoine'a. Polskie rekomendacje diagnostyczne zostały opracowane przez zespół działający przy Polskiej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) w 2020 roku.

W pełnoobjawowym łódzkim zespole alkoholowym (FAS) należy stwierdzić 3 kryteria diagnostyczne:

- zaburzenia rozwojowe dziecka,
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego,
- charakterystyczne dysmorfie twarzy.

Natomiast do rozpoznania zaburzeń neurologicznych związanych z przewlekłą ekspozycją na alkohol konieczne jest stwierdzenie:

- deficytów obszarów poznawczych,
- nieprawidłowości w zakresie 3 lub więcej obszarów ze sfery emocjonalno-społecznej,
- zaburzeń adaptacyjnych lub objawów psychopatologicznych i ich znaczącego wpływu na codzienne czynności życiowe i funkcjonowanie społeczne.

Obok opracowanych w Polsce kryteriów diagnozy istnieją także:

- wytyczne kanadyjskie opublikowane w 2015 r.
- czterocyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny FASD tzw. Kwestionariusz Waszyngtoński w 1997 r.
- kryteria opracowane przez Amerykańską Akademię Pediatrii w 2016 r.

W przebiegu ciąży stwierdza się zróżnicowany stopień zagrożenia rozwijającego się dziecka:

- W I trymestrze może dochodzić do poważnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, powstania wad wrodzonych serca i nerek oraz zaburzeń kształtowania się twarzy.
- W II trymestrze może dochodzić do organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, a także poronienia i obumarcia płodu, oraz do uszkodzenia układu kostnego, uzębienia, układu dokrewnego.
- W III trymestrze może ulegać zaburzeniu kształtowanie się mózgu, dojrzewanie płuc, a także może dochodzić do zmniejszenia przyrostu masy ciała, oraz do przedwczesnego porodu.

W świetle powyższego istotnym jest podjęcie przez Doktorantkę badań mających na celu popularyzację wiedzy dotyczącej dzieci z FASD, a w szczególności występujących u nich

zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych oraz upowszechnienie konieczności wieloprofilowej diagnostyki i terapii tego zespołu uwzględniających istniejące patologie.

Temat rozprawy jest merytorycznie poprawny.

Maszynopis rozprawy zawiera 167 stron tekstu. Układ pracy jest przejrzysty, logiczny i spójny.

Piśmiennictwo wykorzystane w pracy liczy 320 właściwie dobranych polskich i obcojęzycznych publikacji.

I. OCENA CZĘŚCI TEORETYCZNEJ PRACY

Część teoretyczna obejmuje 38 stron. Doktorantka przedstawia Spektrum Płodowych Zaburzeń Alkoholowych (FASD). Omawia wpływ alkoholu na rozwój płodu oraz na układ dokrewny matki i płodu. Przedstawia rolę łożyska.

Omawia także systemy klasyfikacyjne FASD ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji diagnostycznych opracowanych przez grupę polskich ekspertów.

W dalszym ciągu wstępu omawia zaburzenia wrodzone związane z przewlekłą ekspozycją na alkohol, występujące wady wrodzone, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego i charakterystyczne zaburzenia neurorozwojowe u dzieci z FASD. Przedstawia także znaczenie profilaktyki tego zespołu. Ostatni podrozdział we wstępie poświęcony jest białku Klotho.

Informacje te są przekazywane przez Doktorantkę w sposób uporządkowany i przejrzysty.

II. OCENA METODYKI BADAŃ

Celem pracy jest ocena schorzeń współwystępujących z zaburzeniami powodowanymi prenatalną ekspozycją na alkohol oraz ocena zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych dla zrozumienia mechanizmów rozwoju i dojrzewania dzieci z FASD z uwzględnieniem charakterystycznych dla nich patologii.

Sformułowano 6 celów szczegółowych:

1. Ocena badanej populacji pod względem częstości występowania niskiej masy urodzeniowej i zaburzeń z nią związanych.
2. Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej w badanej populacji.
3. Ocena częstości występowania niskorosłości i niedoboru masy ciała oraz ich związku z niską masą urodzeniową i zaburzeniami pokwitania w badanej populacji dzieci z FASD.
4. Ocena przyczyn niskorosłości oraz częstości występowania z FASD innych schorzeń (w tym układu dokrewnego) w badanej populacji.
5. Ocena częstości występowania nadwagi i otyłości w badanej populacji.

6. Ocena zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, węglowodanowej, lipidowej i IGF-1 w korelacji z białkiem Klotho w badanej populacji.

Badaniem objęto 108 dzieci z potwierdzonym rozpoznaniem FASD, pacjentów II Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej oraz Poradni Endokrynologicznej dla Dzieci Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie.

Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim (uchwała nr 16/02/2019). Rodzice lub opiekunowie prawni dzieci wyrażali pisemną zgodę na udział w badaniu.

Krew do badań laboratoryjnych była pobierana w trakcie rutynowej oceny stanu zdrowia pacjenta wynikającej z procesu diagnostyczno-leczniczego.

Kryteria włączenia do badania:

- diagnoza ze spektrum zaburzeń związanych z prenatalną ekspozycją na alkohol (FASD)
- świadoma zgoda na wykorzystanie informacji z przebiegu diagnostyki i leczenia

Kryteria wyłączenia:

- brak świadomej zgody pacjenta i/ lub opiekuna.

Z badanej grupy wykluczono 44 pacjentów, u których nie uzyskano świadomej zgody rodziców lub opiekunów na wykonanie badań i wykorzystanie dokumentacji medycznej.

A więc badaniami objęto 64 dzieci z FASD w wieku od 4 miesięcy do 16 lat i 6 miesięcy w tym 31 chłopców i 33 dziewczynki w grupie FASD oraz 16 chłopców i 7 dziewczynek w grupie kontrolnej.

Badaną grupę podzielono na 3 podgrupy:

Grupa 1 - FAS – 26 dzieci,

Grupa 2 - ND-PAE – 33 dzieci,

Grupa 3 – ryzyko FASD – 5 dzieci

Metodyka badań obejmowała analizę dokumentacji medycznej, oraz badania antropometryczne: (wysokość, masa ciała, BMI), oraz badania laboratoryjne: hormonalne, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, wapniowo-fosforanowej.

Obliczano także wskaźniki insulinowrażliwości i insulinooporności JRG/G, HOMA QUICKI oraz indeks aterogenny (AIP).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 13.1 PL oraz metod statystycznych dobranych do rozkładu zmiennych.

III. OCENA CZĘŚCI BADAWCZEJ

Wyniki badań, ich omówienie i dyskusję przedstawiono na 42 stronach tekstu.

Analizy zostały wykonane w sposób poprawny. Wzbogacone są analizami statystycznymi. Opracowanie graficzne wyników w formie 34 rycin oraz 56 tabel wzbogaca prezentację uzyskanych wyników.

W rozdziale V – „Dyskusja” Autorka porównuje uzyskane w zrealizowanych badaniach wyniki z wynikami badań w takim zakresie prowadzonymi przez innych autorów. Doktorantka wykorzystała do napisania dyskusji bogate piśmiennictwo zarówno polskie jak i obcojęzyczne. Świadczy to o dojrzałości i świadomości naukowej Doktorantki.

IV. WNIOSKI KOŃCOWE

Doktorantka przedstawiła sześć wniosków wynikających z przeprowadzonych badań odpowiadających na postawione cele. Wnioski te zostały prawidłowo sformułowane.

Streszczenie w języku polskim i angielskim odpowiada zawartości pracy jednak jest zbyt obszerne i wymaga uporządkowania i skrócenia.

Stwierdzono także w pracy nieliczne usterki stylistyczne i językowe.

Uwagi powyższe nie mają istotnego wpływu na wartość merytoryczną pracy.

Odnosząc się do całości pracy należy podkreślić, że Doktorantka podjęła się trudnego, ale ważnego zadania. Wykazała się znajomością literatury przedmiotu we wszystkich częściach pracy.

W mojej ocenie przedłożona do recenzji praca doktorska Agnieszki Domin pt.: „*OCENA UKŁADU WEWNĄTRZWDZIELNICZEGO I WYBRANYCH BIOMARKERÓW METABOLIZMU U PACJENTÓW NARAŻONYCH NA PRENATALNĄ EKSPOZYCJĘ NA ALKOHOŁ*” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z póź. zm.) i wnoszę o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pragnę również podziękować Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego za obdarzenie mnie zaszczytem recenzowania powyższej rozprawy doktorskiej.

