

Prof. dr hab. Małgorzata Kuliszkiwicz-Janus
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku SPSK1
50-370 Wrocław, Wyb. Pasteura 4
tel. (48)(71) 784 2604
e-mail: malgorzata.kuliszkiwicz-janus@umed.wroc.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lekarza Joanny Zdziarskiej pt: Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna chorych na wrodzone skazy krwotoczne w oparciu o materiał własny Kliniki Hematologii UJ CM

„Aby rozpalić innych, trzeba płonąć samemu” - to słowa prof. Ludwika Hirszfelda. Wydaje się, że przedstawiona mi do oceny dysertacja jest płomieniem, który oświecił drogę ludziom skazanym przez los na życie trudniejsze, bardziej uciążliwe i jeszcze wciąż przez nieuwagę i niewiedzę innych, narażone na ciężkie, a nawet śmiertelne powikłania.

Doktorantka swą rozprawę oparła na dziesięciu publikacjach, spójnych tematycznie, dotyczących wciąż niedocenianych, a jakże trudnych zagadnień zaburzeń krzepnięcia. Dotyczą one zarówno problemów diagnostycznych jak i terapeutycznych, poczynawszy od dość dobrze poznanych niedoborów czynnika VIII i IX, poprzez skomplikowane niedobory czynnika von Willebranda i rzadkie niedobory innych czynników krzepnięcia, ze szczególnym uwzględnieniem jakościowych zaburzeń fibrynogenu. Nie pominęła też zagadnienia nabytej hemofilii, wymagającej natychmiastowej interwencji, nie rzadko na oddziale SOR-u. Ponadto przedstawione prace wniosły znaczny wkład w oszacowanie polskiej populacji chorych na wrodzone skazy krwotoczne. Wszystkie zostały opublikowane w renomowanych czasopismach: Blood Coagulation and Fibrinolysis, Thrombosis and Haemostasis, Thrombosis Research, Haemophilia, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, European Oncology & Haematology, Medycyna Praktyczna, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, Problemy pielęgniarstwa.

Wprowadzenie, oryginały prac oraz ich omówienie stanowią, przejrzyste kompendium dotyczące wrodzonych skaz krwotocznych. Autorka przedstawia trudności diagnostyczne będące wynikiem niedoborów czynników krzepnięcia, zaburzeń fibrynolizy, nieprawidłowych funkcji płytek oraz problemy będące następstwem rzadko występujących skaz naczyniowych. Na szczególną uwagę zasługują obserwacje i badania dotyczące zaburzeń układu fibrynolitycznego, jego diagnostyki i leczenia.

Cykl 3 pierwszych publikacji dotyczy dys- i hipofibrynogenemii. W pierwszej przedstawiono opis rodziny, w której stwierdzono hipofibrynogenemię potwierdzoną mutacją Ala82Gly eksonu 4 łańcucha gamma. To pierwszy polski opis takiej jednostki chorobowej popartej badaniem molekularnym u jednej członkini rodziny. Kolejna praca była pierwszym polskim opisem nieznanej wcześniej mutacji cząsteczki fibrynogenu zwanej fibrynogenem Kraków, w której współistnieje ilościowy i jakościowy defekt cząsteczki fibrynogenu. Trzecia publikacja dotyczy opisu przypadku, ze stwierdzoną mutacją fibrynogenu Kraków IV.

Kolejne 3 prace dotyczą choroby von Willebranda. Pierwsza to opracowanie polskich zaleceń postępowania w chorobie von Willebranda, w której wnikliwie przedstawiona jest epidemiologia, klinika, jak i trudna diagnostyka laboratoryjna typów i wariantów tej choroby oraz postępowanie lecznicze. Druga z tej serii publikacji to pierwszy polski opis siedmioosobowej rodziny z podtypem 2B cz. vW potwierdzonym badaniem molekularnym. Kliniczne objawy u poszczególnych członków rodziny były bardzo zróżnicowane, co wskazuje na trudności diagnostyczne. Następne doniesienie, to analiza korelacji przedoperacyjnej aktywności i stężenia cz. vW i enzymu ADAMS13, rozkładającego cz. vW w osoczu, z nasileniem krwawienia po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.

Przeprowadzone wieloośrodkowe badania przedstawione w ww. pracach oparte na nowoczesnych technikach odznaczają się dużą rzetelnością i służą rozszerzeniu diagnostyki.

Bardzo cennym wkładem Doktorantki, jakże szkoda, że zaniechany, było stworzenie bazy The HemoRec Database do rejestracji chorób rzadkich, z możliwością analizy danych do celów statystycznych, farmakoekonomicznych i naukowych. Opisowi tej bazy poświęcona jest publikacja w European Oncology & Haematology. Zgromadzono w niej dane 1110 pacjentów. Dzięki niej przedstawiono charakterystykę demograficzną polskich chorych na hemofilię A i B.

Analiza jakości życia 40 chorych cierpiących na ciężką postać hemofilii A, przed wprowadzeniem w Polsce leczenia profilaktycznego dorosłych, to kolejne opracowanie problemów dotyczących tej populacji. Do badań wykorzystano m.in. skalę jakości życia World Health Organization Quality of Life.

Dwie ostatnie publikacje to prace poglądowe. Pierwsza dotyczy rekombinowanych koncentratów cz. VIII i cz. IX. Była pionierską na polskim forum, gdyż została opublikowana w momencie gdy Grupa ds. Hemostazy PTHiT wnioskowała o wprowadzenie tych preparatów do leczenia.

Druga dotyczy nabytej hemofilii. Schorzenia, które najczęściej pojawia się nagle pod postacią masywnego krwawienia o złym rokowaniu. Wczesne jej wykrycie, a także dostępność preparatów omijających działanie inhibitora, pozwala na szybkie uzyskanie remisji choroby jeszcze przed wystąpieniem powikłań zagrażających życiu.

Znacznym osiągnięciem Doktorantki było stworzenie, od 2005 r., małopolskiego ośrodka referencyjnego leczenia hemofilii i innych wrodzonych skaz krwotocznych w ramach Poradni Przyklinicznej Kliniki Hematologii w Krakowie. Na jej bazie prowadzi 1255 pacjentów z rozpoznanymi skazami krwotocznymi, co stanowi 20% całej populacji tych chorych w Polsce. Nadzoruje zabiegi operacyjne, w szczególności te najtrudniejsze, ortopedyczne. Czyni to we współpracy z Krakowskim Centrum Rehabilitacji i Ortopedii, a także prowadzi leczenie ambulatoryjne i szpitalne pacjentów dotkniętych skazami krwotocznymi, zapewniając im dodatkowo poradnictwo rodzinne i opiekę pielęgniarską. Przyczyniła się do znacznego poszerzenia diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń krzepnięcia w codziennej praktyce lekarskiej. Pomocna w tym była współpraca z Pracownią Hemostazy II Katedry Chorób Wewnętrznych w Krakowie, Kliniką Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie, Zakładem Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Instytutu Kardiologii UJ CM. Nawiązała również współpracę z ośrodkami zagranicznymi w Jenie i Hamburgu, wykonującymi diagnostykę genetyczną wrodzonych skaz krwotocznych. Od momentu powstania, czyli od roku 2007, bardzo aktywnie uczestniczy w pracach Grupy Roboczej ds. Hemostazy PTHiT. Na szczególną uwagę zasługuje Jej udział w przygotowaniu polskich zaleceń postępowania w chorobie von Willebranda, a także w hemofilii, rzadkich skazach osoczowych, nabytej hemofilii i skazach płytkowych. Jej działalność w Stowarzyszeniu

Chorych na Hemofilię oraz liczne, aktualne doniesienia na portalach medycznych: www.chorobykrwi.pl oraz www.hematoonkologia.pl mają na celu poprawę wszechstronnej opieki nad chorymi cierpiącymi na skazy krwotoczne. Skierowane są do osób, nie tylko z personelu medycznego i około medycznego, ale również osób postronnych.

Powszechnie stosowana pisownia choroby Rendu-Oslera-Webera nie powinna być powielana w takiej pisowni, a poprawniej oddzielona przecinkiem i spójnikiem, ponieważ budzi wątpliwości, czy dotyczy to trzech, czy jednej osoby z trójczłonowym nazwiskiem. Podobnie się ma sprawa z nazwą zespołu Bernarda-Soulier, jednoznacznie byłoby Bernarda i Souliera. Jeśli doktorantka mimo wszystko zdecyduje się na zapis z „kreseczką” (czyli łącznikiem -), to wówczas norma edytorska zaleca zastąpienie jej półpauzą (–) bez spacji. Ów zapis konsekwentnie stosują renomowane wydawnictwa polskie i zagraniczne oraz *Wielki słownik ortograficzny* PWN pod redakcją Edwarda Polańskiego (Warszawa 2010)

Zapis bibliograficzny powinien być zgodny z zaleceniami z Edycji Tekstów (PWN, 2008), a niestety daleko mu do tego. Można powiedzieć, że jest on niechlujny.

Moje nieliczne uwagi zawarte w tej recenzji proszę traktować jako wyraz życzliwości dla Doktorantki, nie mają one absolutnie wpływu na bardzo wysoką ocenę rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Wkład Doktorantki jest bardzo imponujący i zaowocował uzyskaniem praktycznych możliwości diagnostycznych w rozpoznawaniu rzadkich niedoborów czynników krzepnięcia w praktyce klinicznej.

Przedstawione mi do oceny prace splecione są ściśle z ogromnym zaangażowaniem Doktorantki w całokształt zagadnień skaz krwotocznych. Jej aktualna działalność, przedsiębiorczość, zarówno w codziennej pracy w Przyklinicznej Poradni jak i twórcza praca naukowa są podstawą do bardzo wysokiej oceny kandydatki do stopnia naukowego doktora medycyny.

Wnioskuje wobec powyższego do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego nie tylko o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ale także o wystąpienie z wnioskiem o jej nagrodzenie.

Wrocław, dnia 29.07.2017

