

Załącznik nr 3

SPRAWOZDANIA Z REALIZACJI UKOŃCZONYCH W 2021 R. STATUTOWYCH ZADAŃ BADAWCZYCH, GRANTÓW WEWNĘTRZNYCH ORAZ ZADAŃ BADAWCZYCH SŁUŻĄCYCH ROZWOJOWI MŁODYCH NAUKOWCÓW

Statutowe zadania badawcze

Statutowe zadanie badawcze nr 251/17

Tytuł: Ocena czynników ryzyka miażdżycy u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit

Kierownik projektu: dr n. med. Piotr Czubkowski

Cel badania

Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego jest uważana za jeden z czynników biorących udział w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit (NZJ), a przewlekły stan zapalny może prowadzić do przedwczesnego rozwoju miażdżycy u pacjentów. Celem projektu była ocena kompleksu śródbłonek–błona podstawna tętnicy szyjnej (cIMT), szybkości fali tętna (PWV), masy lewej komory serca (LVMi), FMD, parametrów gospodarki lipidowej, stresu oksydacyjnego oraz wykładników zapalenia jako czynników ryzyka miażdżycy u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).

Opis zrealizowanych prac

Do badania zostało zrekrutowanych 40 pacjentów: 23 z chorobą ChLC oraz 17 z WZJG. Większość pacjentów miała właściwą dietę, odpowiednią aktywność fizyczną oraz BMI. Nie stwierdzono istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanej grupie.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono procedury zgodnie z protokołem badania. Większość pacjentów (72,7%) pozostawało w remisji klinicznej, a u 81,8% stosowano leczenie biologiczne w trakcie prowadzenia badań. Stwierdzono podwyższone wartości kalprotektyny u 50% pacjentów. Ocena gospodarki lipidowej wykazała podwyższone wartości LDLc (117 ± 33 mg/dL) oraz Lp(a) (24 ± 20 mg/dL), jednak bez istotnych różnic między pacjentami z WZJG i ChLC. Parametry PWV i LVMi mieściły się w zakresie normy dla wieku. Średnie wartości cIMT były nieco podwyższone bez różnic pomiędzy ChLC i WZJG (0,97-2,0). FMD (flow-mediated dilation) było nieprawidłowe u 4 pacjentów.

Opis najważniejszych osiągnięć

Przeprowadzone badania wskazują na występowanie subklinicznych zmian organicznych w układzie sercowo-naczyniowym oraz zaburzeń lipidowych, a co za tym idzie podwyższonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w życiu dorosłym. Jest to bardzo ważna obserwacja, narzucająca okresowe badania układu sercowo-naczyniowego oraz pracę w tej grupie pacjentów nad zdrowym stylem życia, a w szczególności nad prawidłową dietą oraz aktywnością ruchową. Realne ryzyko w wieku przed osiągnięciem dojrzałości jest jednak niewielkie i wśród badanych pacjentów nie wystąpiły żadne poważne powikłania kardiologiczne. Przedstawione wyniki wskazują na konieczność dalszych długoterminowych badań obserwacyjnych mających na celu korelację z przebiegiem klinicznym chorób podstawowych oraz stosowanym leczeniem.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wyniki zostały zaprezentowane podczas konferencji:

Osiecki M., Obrycki Ł., Chudoba A., Litwin M., Wierzbicka A., Matuszczyk M., Kierkuś J., Czubkowski P.: The risk of cardio-vascular complications in paediatric inflammatory bowel disease.

52nd Annual Meeting EPSGHAN, 05- 08 June 2019, Glasgow, plakat

Streszczenie pracy jest opublikowane na łamach czasopisma:

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2019 Vol. 68 Supl. 1 s. 582

W ramach grantu ukazała się również publikacja:

Czubkowski P., Osiecki M., Szymańska E., Kierkuś J.: The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. Clinical and Experimental Medicine 2020 Vol. 20 Nr 4 s. 481-491 IF-3.984

Aktualnie w trakcie jest przygotowanie publikacji oryginalnej: The risk of cardio-vascular complications in paediatric inflammatory bowel disease (celem publikacji w Journal of Pediatrics, IF-4.406).

Statutowe zadanie badawcze nr 255/17

Tytuł: Zastosowanie metod diagnostyki nieinwazyjnej we wczesnym rozpoznaniu choroby wątroby związanej z operacją Fontana (FALD, Fontan-associated liver disease) u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą.

Kierownik projektu: dr n. med. Małgorzata Żuk

Cel badania

Celem badania jest ustalenie czynników predysponujących do wystąpienia FALD, opracowanie markerów wczesnej postaci FALD w okresie bezobjawowym choroby, ustalenie związku pomiędzy wystąpieniem FALD i PLE.

Spodziewane efekty praktyczne projektu to:

- ocena przydatności elastografii i analizy FibroTest w monitorowaniu pacjentów po operacji Fontana,
- opracowanie i wdrożenie standardu wczesnego rozpoznawania FALD,
- opracowanie i rozpowszechnienie standardu i harmonogramu przesiewowych badań w kierunku FALD.

Opis zrealizowanych prac

W dniu 4.10.2017 r. uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na realizację zadania badawczego. Zgodnie z zaplanowanym harmonogramem wykonano następujące czynności:

- utworzono bazę danych,
- zidentyfikowano grupę pacjentów włączonych do badania,
- złożono zamówienia na planowane zakupy w ramach Rocznych Planów Zakupów,
- rozpoczęto negocjacje w sprawie zakupu analizy FibroTest, wybrano najkorzystniejszą ofertę,
- zaplanowano hospitalizacje pacjentów włączonych do badania (wyznaczono terminy przyjęcia, poinformowano rodziców),
- przebadano 30 pacjentów (w tym dwukrotnie 26 pacjentów),
- uzupełniono bazę danych o wyniki wykonanych badań,
- przygotowano zgromadzone dane do analizy statystycznej i dalszego opracowania,
- opracowano wyniki wykonanych badań i wysunięto wnioski z przeprowadzonego projektu.

Opis najważniejszych osiągnięć

Wstępne wyniki w połowie czasu trwania części prospektywnej badania wykazały obecność dotychczas nieopisywanej patologii śledziony w tej grupie pacjentów.

Prowadzone zadanie badawcze pozwoliło na opracowanie standardu opieki nad pacjentem po operacji Fontana w IPCZD.

Wyniki wykonanych badań pozwoliły na bardziej szczegółową ocenę stanu pacjentów po operacji Fontana i wpłynęły na podejmowanie dalszych decyzji terapeutyczno-leczniczych.

Opracowano standard postępowania z pacjentami po operacji Fontany w odległej obserwacji. Aktualnie standard jest realizowany w Klinice Kardiologii w trybie hospitalizacji jednodniowych lub dłuższych, jeżeli jest taka konieczność.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Dotychczasowe obserwacje pozwoliły na:

- przygotowanie prezentacji plakatowej na konferencję AEPC w 2019 r.:

Powichrowska Z., Żuk M., Brzezińska Rajszyś G., Pawliszak P., Jurkiewicz E.: Liver and spleen assessment in post-Fontan pediatric patients. 53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, which was held in FIBES (Seville, Spain), 13-15.06.2019 r.

- stworzenie rozdziału w publikacji:

Powichrowska Z., Żuk M.: Choroba wątroby związana z krążeniem Fontana. W: Książka "Choroby rzadkie" pod red. A. Dobrzańska, Ł. Obrycki, P. Socha

- przedstawienie dotychczasowych obserwacji na wykładach:

Powichrowska Z.: Pacjent po operacji Fontana - wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności.

Więcej niż zawał - Szkoleniowa Konferencja Kardiologiczna dla Studentów, Warszawa, 22.03.2021 r.,

wykład: Powichrowska Z.: Pacjent po operacji Fontana - wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności

Posiedzenie wewnętrzne IPCZD dn. 29.03.2022 r. , wykład.

Trwają także prace nad opracowaniem publikacji pt. „Opieka nad pacjentem po operacji Fontana” do czasopisma Standardy Medyczne w Pediatrii.

Na podstawie projektu zadania badawczego przygotowano konspekt pracy doktorskiej pt. „Zastosowanie metod diagnostyki nieinwazyjnej we wczesnym rozpoznaniu choroby wątroby związanej z operacją Fontana (FALD, Fontan-associated liver disease) u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą”. Konspekt pracy doktorskiej przedstawiono na posiedzeniu Komisji Nauki w dn. 14.03.2019 r. i na podstawie uchwały Rady Naukowej IPCZD wszczęto przewód doktorski.

Aktualnie trwają prace nad monografią do złożenia pracy doktorskiej.

Standard postępowania z pacjentami po operacji Fontany w odległej obserwacji

Follow-up pacjentów po operacji metodą Fontana

(badania 1x/rok, wybrane badania rzadziej lub częściej w zależności od stanu klinicznego)

1) Ocena kardiologiczna

- wywiad + ocena w skali NYHA

- NT-proBNP

- EKG + Holter EKG

- RTG klatki piersiowej

- ECHO + ew. angioCT na ocenę tt.płucnych i zespolenia Fontana
- badanie ergospirometryczne
- ew. cewnikowanie, limfografia MR.

2) Badania w kierunku PLE/PB + ocena immunologiczna

- wywiad: infekcje (i ich częstotliwość, w tym „łagodne” wirusowe, skórne, grzybicze, afty, wykrztuszanie odlewów), szczepienia (w tym grypa, pneumokoki, ospa wietrzna), dolegliwości brzuszne (ból brzucha, przelewania, wzdęcia, biegunki tłuszczowe)
- badania laboratoryjne: białko całkowite i albumina w surowicy; alfa-1-antytrypsyna w surowicy i w kale; morfologia krwi obwodowej z rozmazem (liczba limfocytów); subpopulacje limfocytów (panel podstawowy); immunoglobulina A, M, G
- ew. jeśli są wskazania: scyntygrafia znakowanymi albuminami
- konsultacja immunologiczna, profilaktyka ATB, dalsze kontrole i ich rodzaj
- konsultacja gastrologiczna.

3) Ocena metaboliczna

- gospodarka żelazem: poziom żelaza, ferrytyna, TIBC
- gospodarka wodno-elektrolitowa, wapniowo-fosforanowa i układ kostny: jonogram, wapń całkowity i zjonizowany w surowicy, fosfor nieorganiczny w surowicy, witamina D
- badanie gęstości kości całego szkieletu i odcinka lędźwiowego kręgosłupa (densytometria po min. 2-tyg. okresie od badań z kontrastem).

4) Ocena funkcji wątroby

- badania laboratoryjne: AspAT, AlAT, GGTP, fosfataza zasadowa, bilirubina całkowita i bezpośrednia, amoniak, układ krzepnięcia (w tym INR), alfafetoproteina, badania serologiczne dla WZW B i C (p/ciała anty-Hbs, anty-HCV) -> + analiza w skalach: MELD, MELD-XI, Child-Pugh, APRI
- ewentualnie w zależności od możliwości wykonania badań zabezpieczenie próbki krwi do późniejszej analizy FibroTest (różnicowanie zapalenia i przekrwienia z włóknieniem wątroby) na badania: AlAT, GGTP, bilirubina całkowita, haptoglobina, apolipoproteina A1, alfa-2-makroglobulina
- USG jamy brzusznej z oceną narządów mięszowych i oceną Doppler przepływów w naczyniach: wrotnych, wątrobowych, krezkowych (w tym t. krezkowej górnej) i nerkowych
- FibroScan (ocena spoistości wątroby: przekrwienia/włóknienia) -> 2h przed na czczo, VIIIp
- MRI wątroby z elastografią MR (dokładna ocena mięszu wątroby (zależności od wskazań)
- ew. biopsja wątroby w zależności od wskazań.

5) Ocena funkcji nerek

- badania laboratoryjne: bad. ogólne moczu, kreatynina, cystatyna C
- USG jamy brzusznej (jak wyżej).

Statutowe zadanie badawcze nr 256/18

Tytuł: Znaczenie FABP1 i LSDP5 – białek biorących udział w transporcie i metabolizmie tłuszczów – w ocenie stopnia stłuszczenia/zwłóknienia wątroby u pacjentów z chorobą Wilsona

Kierownik projektu: dr n. wet. Joanna B. Bierła

Cel badania

Choroba Wilsona (WD) jest wynikiem defektu genetycznego transportera miedzi ATP7B. Dotychczas opisano około 600 typów mutacji, które skutkują u dzieci pełnym spektrum patologii wątroby od stanu bezobjawowego do zmian objawiających się podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych, stłuszczeniem wątroby, aż po marskość wątroby. Dotychczasowe badania *in vitro* sugerują, że zwiększona

endogenna ekspresja białka wiążącego kwasy tłuszczowe 1 (L-FABP) i białka związanego z kroplami lipidu 5 (PLIN5) odgrywa kluczową rolę w modulowaniu gospodarki lipidowej oraz w hamowaniu aktywacji komórek gwiazdzistych, odpowiedzialnych za produkcję kolagenu w procesie włóknienia wątroby. W dostępnej literaturze brak jest informacji na temat stężenia obydwu tych białek w surowicy pacjentów pediatrycznych w zależności od stłuszczenia/włóknienia wątroby. **Dlatego głównym celem projektu była ocena przydatności oznaczenia stężenia dwóch białek w surowicy pacjentów z ChW w odniesieniu do stłuszczenia/włóknienia wątroby: białka biorącego udział w transporcie tłuszczów zlokalizowanego w wątrobie – FABP1 (ang. *fatty acid-binding protein 1*) i perilipiny 5 (LSDP5, ang. *lipid droplet-associated protein 5*) – białka biorącego udział w metabolizmie tłuszczów.**

Opis zrealizowanych prac

W ramach realizacji statutowego zadania badawczego do badań użyto próbek surowicy pacjentów z WD (n = 74), pobrane w trakcie rutynowych wizyt w Poradni Hepatologicznej IPCZD. Na podstawie analizy elastograficznej wątroby (FibroScan®), przyjmując za wartości graniczne dla stłuszczenia CAP ≥ 250 db/m, zaś dla włóknienia LSM ≥ 6 kPa, pacjentów podzielono na trzy grupy: WD0 bez stłuszczenia i włóknienia (n = 33), WD1 ze stłuszczeniem (n = 28), WD2 ze zwłóknieniem (n = 13). Jako kontrola posłużyły surowice zdrowych dzieci w wieku odpowiadającym grupie badanej. Wszystkie próbki surowic zbadano za pomocą zestawu ELISA: L-FABP (HycultBiotech); Perilipina 5 (PLIN5) (MyBioSource). Do analiz statystycznych wykorzystano program Stata Statistical Software oraz Graph Pad Prism 8.

Wykonano próbę oceny ekspresji FABP1 i LSDP5 w bioptatach 10 pacjentów z ChW przy użyciu mikroskopii konfokalnej FV-1000 (Olympus).

Opis najważniejszych osiągnięć

Na podstawie przeprowadzonych badań udało się określić, że nie ma istotnych statystycznie różnic w stężeniu FABP1 pomiędzy grupami dzieci zdrowych (MV = 15,99 \pm 8,01 ng/mL), WD0 (MV = 19,07 \pm 12,02 ng/mL) oraz WD1 (MV = 15,08 \pm 9,10 ng/mL). Grupa WD2 (z zwłóknieniem wątroby) wykazywała istotnie statystyczną wyższą koncentrację FABP1 w surowicy krwi (27,80 \pm 11,23 ng/mL) w porównaniu do grupy kontrolnej (p = 0,002), WD0 (p = 0,029) i WD1 (p = 0,002). Analiza statystyczna wykazała pozytywną korelację (r = 0,46) z parametrem LSM, określającym zwłóknienie wątroby, co dodatkowo zostało potwierdzone przez analizę regresji. Dokładność diagnostyczną FABP1 w wykrywaniu włóknienia określono za pomocą analizy ROC z obszarem pod krzywą ROC równym 0,790 (ryc. 2b). Najlepsza wartość odcięcia stężenia FABP1 do rozpoznania włóknienia wyniosła 24,59 ng/ml, z czułością 0,692, swoistością 0,885, dodatnią wartością predykcyjną 56,25% i ujemną wartością predykcyjną 93,1%. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy FABP1 a wartością CAP, określającą stłuszczenie wątroby. Wykazano również, że poziom stężenia FABP1 w surowicy krwi wykazywał istotną statystycznie (p < 0,0001) korelację z aktywnością transaminaz ALT czy AST, zaś współczynnik Pearsona wykazał odpowiednio r = 0,42 i 0,36. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy poziomem FABP1 a stężeniem cholesterolu czy też stężeniem trójglicerydów.

Badania stężenia LSDP5 wykazały, że nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy jego koncentracją w grupie pacjentów zdrowych (MV = 7,72 \pm 4,60 ng/mL), WD0 (MV = 7,72 \pm 4,34 ng/mL), WD1 (MV = 6,05 \pm 4,05 ng/mL), WD2 (MV = 8,15 \pm 4,25 ng/mL). Jakkolwiek zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą WD1 (ze stłuszczeniem wątroby; 5,94 \pm 3,50) a grupą dzieci otyłych (p < 0,01) oraz WD1 a WD0 (p < 0,02). Analiza statystyczna nie wykazała żadnych zależności pomiędzy stężeniem LSDP5 a aktywnością transglutaminaz, stężeniem cholesterolu, trójglicerydów czy FABP1.

Niestety z powodu wysokiej autofluorescencji uzyskane z analizy bioptatów wątroby wyniki nie pozwoliły na wykonanie analiz obrazu, pozwalających na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Uzyskane w projekcie wyniki stanowiły podstawę do:

- przygotowania publikacji:

Bierła J.B., Jańczyk W., Konopka E., Wierzbicka-Rucińska A., Więckowski S., Obrycki Ł., Sarnecki J., Kanarek E., Cukrowska B., Socha P.: Fatty acid-binding protein 1 as a potential new serological marker of liver status in children with Wilson disease; J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2021: Vol. 73, Nr 4, s. 455-462

- prezentacji wyników badań na zjazdach i kongresach krajowych i międzynarodowych:

Bierła J.B., Jańczyk W., Konopka E., Wierzbicka-Rucińska A., Więckowski S., Obrycki Ł., Sarnecki J., Kanarek E., Cukrowska B., Socha P.: In search of markers of liver steatosis/fibrosis in children with Wilson's disease – the importance of L-FABP and LSDP5; XVII Congress of the Polish Society of Experimental and Clinical Immunology; 27-29.05.2021 r., Białystok, wykład

Bierła J.B., Jańczyk W., Konopka E., Wierzbicka-Rucińska A., Więckowski S., Obrycki Ł., Sarnecki J., Kanarek E., Cukrowska B., Socha P.: L-FABP as a potential new serological marker of liver status in children with Wilson disease. 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 02-05.06.2021 r., Wiedeń, wydarzenie wirtualne, wykład; publikacja: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2021: Vol. 72, Supl. 1, s. 816

Bierła J.B., Konopka E., Wierzbicka-Rucińska A., Więckowski S., Obrycki Ł., Sarnecki J., Kanarek E., Cukrowska B., Socha P.: W poszukiwaniu nowych markerów wspierających monitorowanie pacjentów z chorobą Wilsona – znaczenie L-FABP i PLIN5. XI Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiZD), 21-23.10.2021 r. Katowice, on-line, plakat

Statutowe zadanie badawcze nr 257/18

Tytuł: Ocena endokrynologiczna dzieci z zespołem Shwachmana–Diamonda

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Szalecki

Cel badania

Celem badania jest scharakteryzowanie zaburzeń endokrynologicznych pacjentów z zespołem Shwachmana–Diamonda.

Opis zrealizowanych prac

Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy IPCZD w 2018 r. (uchwała nr 33/KBE/2018 z dn. 10.10.2018 r.). Wszyscy pacjenci odbyli wizyty diagnostyczne i kontrolne w Poradni Endokrynologicznej oraz w Oddziale Endokrynologii IPCZD.

Utworzono bazę danych, przeanalizowano dostępne wyniki badań, poddano wyniki analizie statystycznej. Zakupiono laptop. Zebrano piśmiennictwo niezbędne do przygotowania publikacji.

Opis najważniejszych osiągnięć

Wyniki przeprowadzonego statutowego zadania badawczego zostały opublikowane w 4 artykułach w następujących czasopismach: Italian Journal of Pediatrics, Endokrynologii Polskiej, Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism oraz Standardach Medycznych.

Artykuły stanowiły cykl prac w ramach rozprawy doktorskiej dr n. med. Agnieszki Bogusz-Wójcik. Obrona rozprawy doktorskiej miała miejsce w dniu 16.09.2021 r.

Z budżetu zadania zostały sfinansowane również koszty publikacji artykułu lek. Agnieszki Leckiej-Ambroziak w czasopiśmie Diagnostics (kwiecień 2021 r.).

Prezentacja wstępnych wyników badań odbyła się podczas XXIV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej:

Bogusz-Wójcik A., Kołodziejczyk H., Moszczyńska E., Prokop-Piotrkowska M., Oracz G., Szalecki M.: Ocena rozwoju fizycznego dzieci z zespołem Shwachmana – Diamonda. XXIV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, 03-05.10.2019 r., Lublin, plakat

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wyniki zostały opublikowane w 4 artykułach:

Bogusz-Wójcik A., Kołodziejczyk H., Klaudel-Dreszler M., Oracz G., Pawłowska J., Szalecki M.: Somatic development in children with Shwachman-Diamond syndrome. Ital J Pediatr. 2020; 46(1):1–7.

Bogusz-Wójcik A., Kołodziejczyk H., Moszczyńska E., Klaudel-Dreszler M., Oracz G., Pawłowska J., Szalecki M.: Endocrine dysfunction in children with Shwachman-Diamond syndrome. Endokrynologia Polska 2021;72(3):211-216.

Bogusz-Wójcik A., Kołodziejczyk H., Moszczyńska E., Klaudel-Dreszler M., Oracz G., Pawłowska J., Szalecki M.: Growth hormone improves short stature in children with Shwachman-Diamond syndrome. Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2021; 27(2).

Bogusz-Wójcik A., Oracz G., Szalecki M.: Zaburzenia endokrynologiczne u dzieci z zespołem Shwachmana–Diamonda. Standardy Medyczne 2021; 18:89-95.

Statutowe zadanie badawcze nr 260/18

Tytuł: Ocena stopnia nasilenia zmian płucnych u chorych z zespołem ataksja-teleangiektazja (A-T) przy zastosowaniu wysokorozdzielczego rezonansu magnetycznego i czułych biomarkerów procesu zapalnego, w okresie poprzedzającym progresję choroby w kierunku zagrażającej życiu niewydolności oddechowej

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Barbara Pietrucha

Cel projektu

Celem projektu była ocena przydatności rezonansu magnetycznego (MRI) do wczesnego wykrywania zmian płucnych u chorych z A-T i próba ich korelacji z aktualnym stanem klinicznym i czułymi biomarkerami procesu zapalnego (CRP i SAA).

Opis zrealizowanych prac

MRI płuc wykonano u 27 chorych z zespołem A-T, pacjentów Poradni Immunologicznej IPCZD. W badanej grupie znalazło się 14 osób płci męskiej i 13 płci żeńskiej w wieku od 3 do 38,2 lat. Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania wg ESID (Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności). Po uzyskaniu pisemnej zgody, wykonano MRI płuc oraz jednocześnie pobrano krew żylną w ilości ok. 2,5–3 ml celem oznaczenia parametrów prozapalnych: CRP oraz SAA. Badania prowadzone były od kwietnia 2018 r. do lipca 2021 r. U 4 pacjentów stwierdzono masywne zmiany zapalne w MRI płuc, co korelowało w wysokimi wykładnikami stanu zapalnego, u 6 pojedyncze zmiany pasmowate, u 1/3 pojedyncze powiększone węzły chłonne, natomiast aż u 14 chorych nie stwierdzono zmian w płucach.

Wszyscy badani mieli wykonane co najmniej jedno badanie MRI płuc, a u 10 wykonano je dwukrotnie. W sumie zostało wykonanych 37 badań MRI płuc.

U chorych, u których badanie zostało wykonane dwukrotnie, w porównaniu z badaniem pierwszym u 2 pojawiły się nowe zmiany w płucach, u jednego nastąpiła regresja zmian po zastosowanym leczeniu, a u pozostałych obraz MRI płuc był stabilny.

Wnioski

1. MRI płuc może być z powodzeniem stosowane do wykrywania wczesnych zmian w płucach u chorych z A-T i innych zaburzeniach przebiegających z nadmierną wrażliwością na promieniowanie jonizujące.
2. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy podwyższonym stężeniem SAA, a progresją zmian płucnych.

Opis najważniejszych osiągnięć

Prezentacja ustna pt. „Zastosowanie rezonansu magnetycznego w obrazowaniu zmian w układzie oddechowym u dzieci – prezentacja wybranych przypadków”, XXIX Spotkanie Polskiej Grupy ERS, Korbielów 3-5.01.2020 r.

Wykład pt. „Ataksja-Teleangiectazja - skrzyżowanie niedoboru odporności i nowotworzenia, patogeneza i postępy w leczeniu”, konferencja „Immunologia Dorosłych”, Warszawa, 25-26.09.2020 r.

Prezentacja plakatu pt. „Magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of pulmonary alteration in patients with Ataxia-Teleangiectasia”, ESID 2021, sympozjum on-line, 27-29.09.2021 r.

W przygotowaniu 2 publikacje: „Magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of pulmonary alteration in patients with Ataxia-Teleangiectasia” oraz „Acute phase proteins a useful diagnostics tool for early detection changes of pulmonary alteration in Ataxia-Teleangiectasia patients”.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Uzyskane wyniki badań pozwoliły na coraz szersze zastosowanie MRI do oceny zmian płucnych u chorych z A-T oraz intensyfikację postępowania leczenia u pacjentów ze zmianami płucnymi.

Statutowe zadanie badawcze nr 266/19

Tytuł: Długa pentraksyna (PTX3) u dzieci z wrodzonymi wadami serca po zabiegach kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym – udział w zespole uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) oraz jej potencjał diagnostyczny i terapeutyczny

**Kierownik projektu: dr hab. n. med. Andrzej Kansy, prof. IPCZD (od dn.01.09.2020 r.);
dr hab. n. med. Radosław Jaworski (do dn. 31.08.2020 r.)**

Cel projektu

Celem niniejszego badania prospektywnego było określenie profilu zmian stężenia białka długiej pentraksyny (PTX3) w surowicy krwi w kolejnych obserwowanych przedziałach czasowych u dzieci z wrodzonymi wadami serca operowanych kardiochirurgicznie w warunkach krążenia pozaustrojowego. Podstawową hipotezą poddawaną weryfikacji była hipoteza, że poziom PTX3 osiąga maksimum wcześniej po zabiegu i zmniejsza się w kolejnych godzinach pooperacyjnych umożliwiając dokładniejszy monitoring SIRS w tym okresie. Równolegle oznaczane były inne markery stanu zapalnego (leukocytoza, CRP i prokalcytonina), w celu określenia znaczenia PTX3 w okresie okołoperacyjnym w SIRS na tle innych markerów. Dodatkowym celem badania była próba oceny wpływu czynników okołoperacyjnych (w tym rodzaju korekcji wady serca) i przebiegu okołoperacyjnego na wielkość produkcji PTX3 w okresie okołoperacyjnym przez organizm i zmiany jego stężenia wraz z upływem czasu od zabiegu.

Opis zrealizowanych prac

Na zaproponowane badanie uzyskana została zgoda Komisji Bioetycznej działającej przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (uchwała nr 54/KBE/2019), na posiedzeniu w dniu 20.11.2019 r.

Do końca czerwca 2021 r. etap rekrutacji pacjentów do badania został zakończony – do badania zrekrutowano 21 dzieci. Następnie w miesiącach lipiec–październik 2021 r. uzupełniono i zakończono realizację etapu oznaczeń laboratoryjnych PTX3. Uzyskane wyniki następnie umieszczono w dedykowanej do tego wewnętrznej bazie danych i poddano analizie. Do końca roku 2021 r. przygotowano ostateczną wersję manuskryptu oraz oddano go do korekty językowej. Obecnie praca jest zgłoszona do publikacji – w chwili pisania niniejszego sprawozdania praca zgłoszona jest do publikacji w czasopiśmie *Perioperative Medicine* (IF 3,54).

Opis najważniejszych osiągnięć

- Opracowanie i przetestowanie metodologii oznaczania PTX3 w Pracowni Diagnostyki Immunologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IPCZD.
- Rekrutacja pacjentów.
- Wykonanie oznaczeń laboratoryjnych i analiza uzyskanych wyników.
- Przygotowanie pracy do druku.

U badanych dzieci zrekrutowanych do badania obserwowano istotny wzrost poziomów pentraksyny PTX3 w surowicy krwi w pierwszych dobach po operacjach kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Maksymalne wartości PTX3 obserwowane były już w pierwszych 24 godzinach; w kolejnych dobach obserwowano obniżanie się badanego markera. Analiza kinetyki zmian PTX3 w pierwszych dobach pooperacyjnych wydaje się bardziej korzystna aniżeli tradycyjnie oznaczanych markerów stanu zapalnego (CRP, PCT) w monitorowaniu wczesnego okresu pooperacyjnego w aspekcie ewentualnych powikłań infekcyjnych, jednakże mała liczebność grupy badanej nie pozwala na wyciągnięcie wniosków. Uzyskane wyniki należy traktować jako wstępne, które mogą być podstawą do dalszych badań dotyczących znaczenia PTX3 w ww. grupie pacjentów obejmujących większą liczebność grupy badanej.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Założeniem badania było wykorzystanie wyników działania naukowego w celu dokładniejszego poznania mechanizmów SIRS w badanej grupie pacjentów, co może stanowić podstawę do prowadzenia dalszych badań dotyczących monitorowania SIRS oraz możliwości wpłynięcia na jego intensywność w okresie okołoperacyjnym. Uzyskane wyniki przybliżają nam znaczenie markera zapalnego, jakim jest PTX3 w patofizjologii niespecyficznego odpowiedzi obronnej organizmu po zastosowaniu ECC, zwłaszcza w kardiochirurgii dziecięcej. Wyniki badania mogą być również podstawą do usprawnienia wczesnej opieki okołoperacyjnej w aspekcie stosowanej antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej oraz ułatwieniem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących włączenia szerokospektralnej antybiotykowej terapii empirycznej u konkretnego pacjenta.

Uzyskane wyniki zostaną opublikowane – przygotowano manuskrypt, który obecnie jest w recenzji w czasopiśmie *Perioperative Medicine*.

Granty wewnętrzne

Grant wewnętrzny nr S128/2013

Tytuł projektu: Zmiany parametrów metabolizmu kostnego oraz statusu kostno-mięśniowego u dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną, przed i w trakcie zastosowania hormonu wzrostu-ocena wartości predykcyjnych wczesnych badań biochemicznych

Kierownik projektu: dr n. med. Alicja Korpysz

Cel projektu

Opracowanie algorytmu diagnostycznego z wykorzystaniem nowoczesnych markerów obrotu chrzęstnego i kostnego do wczesnej oceny wpływu terapii hormonem wzrostu na metabolizm kostny u dzieci z niską urodzeniową masą ciała oraz identyfikacja pacjentów gorzej odpowiadających na zastosowane leczenie. Badanie ma na celu :oznaczenie stężeń parametrów gospodarki Ca-P (Ca, P, ALP, 25OHD3, PTH, Ca/DZM) w czasie 0 i 6 miesięcy. Oznaczenie markerów obrotu kostnego: markerów kościotworzenia (P1NP) oraz markerów resorpcji (Ctx; metodą automatyczną ECLIA na aparacie Elecsysmarker), następnie markerów metabolizmu chrzęstnego: markera tworzenia chrząstki (NT-proCNP; metodą manualną ELISA) oraz markera metabolizmu tkanek miękkich (metodą manualną RIA): marker syntezy kolagenu typu III (PIIINP), oznaczenie (IGF I; metodą automatyczną ECLIA) w 2 punktach czasowych (w czasie 0 i po 6 miesiącach) w surowicy krwi.

Badanie zakłada również ocenę składu ciała, statusu kostnego i mięśniowego oraz wytrzymałości mechanicznej kości i siły mięśniowej przy pomocy badań densytometrycznych (DEXA), tomografii komputerowej (pQCT) oraz mechanografii (platforma diagnostyczna Leonardo GRFP) – system Robin przed, po 6 miesiącach i po roku terapii.

Opis zrealizowanych prac

Badanie przeprowadzono w 3 punktach czasowych: 0, po 6 i 12 miesiącach, z uwzględnieniem ww. metod badawczych. Pobrano: krew na badanie wskaźników gospodarki Ca-P, markery obrotu kostnego, metabolizmu chrzęstnego, metabolizmu tkanek miękkich oraz IGF1. Wykonano ocenę składu ciała, statusu kostnego i mięśniowego oraz wytrzymałości mechanicznej kości i siły mięśniowej.

Zrekrutowano 20 pacjentów SGA zakwalifikowanych do leczenia hormonem wzrostu w ramach programu NFZ. Rekrutacja została zakończona w lutym 2020 r. Wszyscy pacjenci ukończyli roczny plan badania. Obecnie przygotowujemy pracę do publikacji (etap – statystyka, opracowanie naukowe).

Opis najważniejszych osiągnięć

Najważniejsze osiągnięcia zostaną przedstawione po opracowaniu naukowym badania.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Po opracowaniu naukowym badania.

Grant wewnętrzny nr S156/2017

Tytuł projektu: Ocena profilu metabolicznego mikrobioty jelitowej w kale dzieci z aktywną celiakią i na diecie bezglutenowej w porównaniu do członków rodziny z niskim i wysokim ryzykiem genetycznym rozwoju choroby trzewnej

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska

Cel projektu

Celiakia (CD) to jedyna choroba o podłożu autoimmunizacyjnym, w której znany jest czynnik zewnętrzny niezbędny do rozwoju choroby – gluten. Rola peptydów glutenowych w aktywacji procesów autoimmunizacyjnych jest dobrze poznana, jednak nie w pełni wyjaśnia immunopatogenezę CD, gdyż pomimo wczesnego wprowadzania glutenu do diety niemowląt, choroba może rozwinąć się w każdym okresie życia. W projekcie zakładamy, że do aktywacji układu immunologicznego dochodzi u osób predysponowanych genetycznie spożywających gluten, u których jednocześnie współistnieją zaburzenia profilu metabolicznego (metabolomu) mikrobioty zasiedlającej przewód pokarmowy. Celem obecnego projektu jest ocena profilu metabolicznego mikrobioty jelitowej w kale dzieci z noworozpoznaną CD oraz w trakcie leczenia dietą bezglutenową w porównaniu do członków rodziny pozytywnych i negatywnych pod względem haplotypu HLA-DQ2/-DQ8.

Opis realizowanych prac

Do badania włączono 20 rodzin, łącznie 79 pacjentów. Od wszystkich pobrano próbki kału oraz krwi. Badanie serologiczne w kierunku celiakii (stężenia przeciwciał anti-TG-IgA i anti-DGP-IgG) w surowicy krwi wykonano metodą chemiluminescencyjną przy użyciu aparatu Phadia 100 (Termo Fisher Scientific). Badanie metabolomu w treści kałowej zostało prowadzone z użyciem aparatu TripleToF 5600+ firmy SCIEX (USA) sprzęgnięty z chromatografem cieczowym Symbiosis Pico wyposażonym w system SPE-on-line. Badania przeprowadzono we współpracy z Laboratorium Metabolomiki Weterynaryjnej Katedry Nauk Fizjologicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie. Analiza haplotypu HLA-DQ2/-DQ8 została wykonana metodą dyskryminacji alleli w technologii TaqMan z użyciem DNA wyizolowanego z krwinek jądrowych krwi obwodowej.

Opis najważniejszych osiągnięć

Serologiczne badania przesiewowe w kierunku CD w rodzinach chorych pozwoliły na zdiagnozowanie aktywnej CD u trzech matek. Ocena haplotypu potwierdziła obecność HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8 u wszystkich chorych z CD. W rodzinach haplotyp HLA-DQ2/DQ8 występował u 72,4% członków rodzin. Analiza metabolomu w grupie dzieci z CD w porównaniu do zdrowego rodzeństwa i rodziców wykazała znaczące różnice ($p < 0,05$) w licznych szlakach metabolicznych. Obecność różnic znamienych statystycznie w powyżej 20% zidentyfikowanych metabolitów wykazano w przypadku metabolizmu witaminy E i D, tłuszczów i kwasów tłuszczowych, cholesterolu, czynników stanu zapalnego (leukotrieny i prostaglandyny), wybranych aminokwasów (beta-alanina) oraz czynników sygnalizacyjnych w układzie nerwowym (dynorfin). Dieta bezglutenowa wpływała znamiennie statystycznie na zidentyfikowane metabolity, ale ciągle obserwowano różnice pomiędzy zdrowym rodzeństwem i rodzicami. Nie zaobserwowano wpływu haplotypu HLA-DQ2/HLA-DQ8 na wyniki metabolomu treści kałowej u członków rodzin, u których nie wykryto celiakii.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Znaczenie programowania mikrobiotycznego (mikrobioty jelitowej i jej metabolitów) w rozwoju tolerancji pokarmowej przedstawiono w pracy poglądowej. W pracy oryginalnej przedstawiono wyniki dotyczące zmian ultrastrukturalnych nabłonków jelitowych u dzieci z celiakią potencjalną i aktywną oraz na diecie

bezglutenowej i przedstawiono koncepcję dysbiozy jelitowej (zaburzeń składu mikrobiomu i aktywności metabolomu) w aktywacji procesów indukujących uszkodzenie bariery jelitowej w celiakii. Znaczenie mikrobioty jelitowej i jej metabolomu w patogenezie celiakii zaprezentowano na sympozjach naukowych.

Publikacje

Sowińska A., Morsy Y., Czarnowska E., Oralewska B., Konopka E., Woynarowski M., Szymańska S., Ejmont M., Scharl M., Bierała J.B., Wawrzyniak M., Cukrowska B.: Transcriptional and ultrastructural analyses suggest novel insights into epithelial barrier impairment in celiac disease. *Cells* 2020 : Vol. 9, Nr 2, s. e516

Cukrowska B.: Microbial and nutritional programming - the importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients* 2018 Vol. 10 s. e1541

Bierała J.B., Majsiak E., Cukrowska B.: Sprawozdanie z XVIII Międzynarodowego Sympozjum dotyczącego celiakii. *Standardy Medyczne Pediatria* 2019: Vol. 16, Nr 5, s. 592-595

Udział w konferencjach

Cukrowska B.: Programowanie mikrobiotyczne – wpływ mikrobioty jelitowej na rozwój chorób cywilizacyjnych. IX Konferencja z cyklu „Żywność, żywienie a zdrowie” pt. „Żywność, żywienie a mikrobiom człowieka”, Warszawa, 23.11.2017 r., wykład

Cukrowska B.: Przepuszczalność bariery jelitowej – rola mikrobioty i żywienia. VI Sympozjum „Standardy Gastroenterologiczne, hepatologiczne i żywieniowe w praktyce lekarza rodzinnego i pediatrii”, Warszawa, 24 – 25.11.2017 r., wykład

Sowińska A., Bierała J.B., Czarnowska E., Oralewska B., Woynarowski M., Szymańska S., Cukrowska B.: Połączenia międzykomórkowe w celiakii - zmiany ultrastrukturalne jako marker nieprawidłowego funkcjonowania bariery jelitowej. X Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Lublin, 24-26.05.2018 r., plakat

Cukrowska B., Konopka E., Wysocka-Mincewicz M., Groszek A., Oralewska B., Trojanowska I., Bierała J.B., Szalecki M.: I-FABP - serological biomarker of an impaired epithelial barrier in children with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *International Coeliac Disease Symposium, ICDS, Paryż, 05-07.09.2019 r.*, plakat

Cukrowska B.: Czy o celiakii wiemy już wszystko? XXII konferencji naukowo-szkoleniowej „Postępy w diagnostyce chorób autoimmunologicznych”, Szczecin, 25.11.2019 r., wykład

Grant wewnętrzny nr S163/2018

Tytuł projektu: Diagnostyka molekularna w alergii pokarmowej – ocena profilu uczulenia u dzieci przy użyciu nowoczesnej technologii nanomacierzy ALEX

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska

Cel projektu

Molekularna diagnostyka alergii (ang. *component-resolved diagnostics*, CRD) jest nowoczesną metodą badawczą umożliwiającą oznaczenie stężeń swoistych IgE skierowanych przeciwko określonym molekułom (komponentom) alergenowym. Jedną z głównych zalet tej metody jest uzyskanie informacji na temat możliwości wystąpienia reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami pokarmowymi i wziewnymi. U małych dzieci diagnostyka molekularna jest pomocna w prognozowaniu uzyskania tolerancji

pokarmowej, a poznanie profilu uczulenia populacyjnego może w przyszłości zaowocować wprowadzeniem szczepionek przeciwalergicznym specyficznym dla danej populacji. Celem obecnego projektu jest wprowadzenie metody CRD z użyciem nanomacierzy ALEX w Pracowni Immunologii Zakładu Patologii oraz kompleksowa ocena molekularnego profilu uczulenia u dzieci z alergią pokarmową.

Opis realizowanych prac

Do badań włączono 55 dzieci z alergią pokarmową. U wszystkich wykonano badanie przesiewowe metodą immunoblotów na obecność swoistych przeciwciał skierowanych wobec 27 alergenów oraz badanie przeciwciał wobec 156 ekstraktów alergenowych i 126 molekuł ze 166 źródeł alergenowych testem ALEX.

Opis najważniejszych osiągnięć

Opracowano procedurę z użyciem nanomacierzy ALEX. Uzyskane wyniki pokazały, że włączone do badań dzieci z alergią najczęściej wykazywały obecność przeciwciał wobec PR-10, białek spichrzowych i lipokaliny. Porównanie metody CRD z immunoblotem wykazało wysoką zgodność, z wyjątkiem sytuacji, gdy stwierdzano obecność w wysokim stężeniu przeciwciał przeciwko nieswoistym immunogenom strukturalnym węglowodanowym (CCD). Technika ALEX umożliwiła wykluczenie nieswoistych dodatnich wyników uzyskanych metodą immunoblot.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wdrożono kompleksowe badanie molekularne metodą ALEX jako badanie płatne w Pracowni Immunologii Zakładu Patologii IPCZD. Uzyskane wyniki badań wykorzystano w publikacjach: jednej pracy oryginalnej (*Nutrients*, IF = 5,717), dwóch pracach poglądowych dotyczących mikrobiomu i alergii (obie w *Nutrients*) oraz 3 pracach w czasopiśmie polskim opisujących znaczenie nowej metody w diagnostyce alergii. Uzyskane wyniki pozwoliły na nawiązanie współpracy z ośrodkiem prof. R. Kurzawy. Obecnie przygotowana jest wspólna publikacja.

Publikacje

Cukrowska B., Ceregra A., Maciorkowska E., Surowska B., Zegadło-Mylik M.A., Konopka E., Trojanowska I., Zakrzewska M., Bierła J.B., Zakrzewski M., Kanarek E., Motyl I.: The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients* 2021 Vol. 13, Nr 4, s. 1169

Cukrowska B., Bierła J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E.: The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients* 2020 Vol. 12, Nr 4, s. e946

Cukrowska B.: Microbial and nutritional programming - the importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients* 2018 Vol. 10 s. e1541

Majsiak E., Choina M., Cukrowska B.: Jeden czynnik sprawczy, różna manifestacja kliniczna – celiakia a alergologia na pszenicę. *Alergia* 2020, Vol. 1; s. 35-38

Majsiak E., Choina M., Cukrowska B.: ALEX - nowe narzędzie diagnostyczne do diagnostyki molekularnej alergii IgE-zależnej. *Alergia* 2019, Vol. 3, s. 15-18

Majsiak E., Choina M., Bierała J.B., Cukrowska B.: Diagnostyka molekularna – innowacyjne narzędzie diagnostyczne w alergologii. Lab. Medyczne 2019, Vol. 4, s. 37-42

Grant wewnętrzny nr S165/2018

Tytuł projektu: Opracowanie norm długości nerek u zdrowych dzieci i młodzieży (akronim NUDA)

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin

Główny wykonawca: dr n. med. Łukasz Obrycki

Cel badania

Celem projektu jest opracowanie ultrasonograficznych norm długości nerek u zdrowych dzieci i młodzieży w wieku 0-18 lat. Aktualne normy zostały przygotowane w 1984 r. w oparciu o grupę 203 pacjentów, wydają się więc nieaktualne, gdyż jak wiemy z dotychczas opublikowanych badań dzieci 34 lata temu były niższe od aktualnych rówieśników i zmianie uległy również możliwości obrazowania ultrasonograficznego.

Opis zrealizowanych prac

Badanie przeprowadzono u łącznie 1758 zdrowych ochotników w wieku 0-18 lat. Do badania włączono uczniów szkół podstawowych, gimnazjum i przedszkola w Gniewkowie (Kujawsko-Pomorskie) oraz uczniów liceum ogólnokształcącego w Inowrocławiu. W najmłodszej grupie wiekowej (0-6 lat) badania były przeprowadzane wśród pacjentów Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, skierowanych do Kliniki z przyczyn pozanerkowych. Dodatkowo włączono do badania kolejne ośrodki pediatryczne w Warszawie i Łodzi. Ponadto udało się również włączyć ośrodki zagraniczne: w Wilnie i w Pradze.

U wszystkich pacjentów badania wykonano ultrasonograficzny pomiar długości nerek, przeprowadzono pomiary antropometryczne – masa ciała, długość/wysokość ciała, BMI, BSA. Oznaczono także stężenie kreatyniny w surowicy krwi w celu wykluczenia pacjentów z niewydolnością nerek.

Opis najważniejszych osiągnięć

Przygotowane w oparciu o zgromadzony materiał wyniki zostały opublikowane w formie artykułu w renomowanym czasopiśmie nefrologicznym (Pediatric Nephrology, IF 3,71 pkt). Wstępne wyniki projektu były również prezentowane na konferencjach krajowej i międzynarodowej.

Publikacja

Obrycki Ł., Sarnecki J., Lichosik M. i wsp.: Kidney length normative values in children aged 0–19 years – a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2021, doi: 10.1007/s00467-021-05303-5.

Udział w konferencjach

Obrycki Ł., Sarnecki J., Lichosik M. i wsp.: Normy długości nerek u zdrowych dzieci i młodzieży – wyniki wstępne. XVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, 12-14.11.2020 r., on-line – prezentacja ustna

Obrycki Ł., Sarnecki J., Lichosik M. i wsp.: Renal length normative values in children aged 0-18 years – multicenter study. 53rd Annual Scientific Meeting of The European Society for Pediatric Nephrology, Amsterdam, 16-19.09.2021 r., prezentacja ustna

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Badanie pozwoliło uzyskać wyniki, z których będą mogli korzystać klinicyści na całym świecie. Długość nerek ma bowiem istotne znaczenie nie tylko w trakcie diagnostyki nefrologicznej. Jej ocena jest elementem każdego badania ultrasonograficznego jamy brzusznej. Bardzo istotnym jest, by wykonując badanie, korzystać z norm, które są aktualne.

Na podstawie zgromadzonych w projekcie wyników przygotowano również kalkulator online służący ocenie długości nerek u dzieci i młodzieży, z podaniem wartości odpowiednich percentyli, dostępny na stronie: www.kidneylength.com

Grant wewnętrzny nr S176/2018

Tytuł naukowy projektu: Analiza profilu klinicznego i molekularnego kardiomiopatii przerostowej u dzieci

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Lidia Ziólkowska, prof. IPCZD

Cel badania

Celem naukowym projektu było określenie fenotypu kardiomiopatii przerostowej u dzieci, analiza przebiegu klinicznego oraz identyfikacja znanych i nowych czynników genetycznych biorących udział w etiopatogenezie HCM.

Cele szczegółowe:

1. Określenie fenotypu choroby i korelacji fenotyp-genotyp u dzieci z HCM.
2. Ocena zmian morfologicznych i czynnościowych prawej komory serca w przebiegu HCM u dzieci.
3. Analiza przebiegu klinicznego choroby oraz identyfikacja czynników, które wpływają na niepomyślny przebieg choroby, w tym szczególnie na ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego oraz zgonu z powodu niewydolności serca.
4. Próba określenia klinicznego modelu stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego i zgonu z powodu niewydolności serca u dzieci z HCM.
5. Identyfikacja znanych i nowych czynników genetycznych (ustalenie etiologii) oraz określenie profilu molekularnego HCM u dzieci z wykorzystaniem nowoczesnych technologii molekularnych (NGS).

Opis zrealizowanych prac

Zgodnie z zaplanowanym harmonogramem projektu:

Przygotowano bazę danych klinicznych i molekularnych 102 pacjentów biorących udział w badaniu.

Zakwalifikowano i włączono do badania 102 pacjentów z fenotypem kardiomiopatii przerostowej (HCM) - baza kardiologiczna.

U pacjentów włączonych do projektu wykonano:

- kompleksowe badania kardiologiczne zgodnie z zaplanowaną metodyką badań, w tym: badanie serca metodą rezonansu magnetycznego;
- kontrolne badania kardiologiczne po rocznym okresie obserwacji zgodnie z zaplanowaną metodyką badań;
- wykonano genetyczne analizy molekularne na preparatach DNA wyizolowanych z krwi obwodowej zgodnie z zaplanowaną metodyką badań;

W ramach grantu wykonano badania genetyczne metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) u 19 pacjentów (14 analiz typu panel 1000 genów i 5 analiz eksomowych (WES)).

Zgromadzono materiał genetyczny (krew) od członków rodzin (krewni I stopnia), wykonano badania genetyczne u krewnych I stopnia pacjentów z HCM oraz przeprowadzono wizyty rodzin w Poradni Genetycznej IPCZD celem udzielenia porady genetycznej.

Opublikowano wyniki badań (łącznie realizowanych wcześniej oraz w ramach realizacji grantu) w publikacjach wymienionych poniżej.

Opis najważniejszych osiągnięć

Analiza obrazu klinicznego u dzieci z kardiomiopatią przerostową wykazała, że w badanej grupie pacjentów często stwierdzano rodzinne występowanie kardiomiopatii przerostowej u 51% dzieci oraz nagłych zgonów sercowych w rodzinie aż u 29% pacjentów, co niewątpliwie należy uwzględnić w ocenie rokowania u tych chorych. Podobnie jak w doniesieniach piśmiennictwa, najczęstszym objawem klinicznym u dzieci z HCM było postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku, epizody bólu w klatce piersiowej oraz omdlenia.

Wykazano, że masywny przerost mięśnia lewej komory powyżej 30 mm może również występować u dzieci (w analizowanej grupie został on stwierdzony u 8,5% pacjentów), co jest istotnym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych.

Wrodzone zaburzenia metaboliczne oraz współistnienie zespołu genetycznego należy uwzględnić w protokole badań diagnostycznych dzieci z HCM z uwagi na ich istotny wpływ na przebieg kliniczny choroby oraz rokowanie co do skuteczności leczenia.

Wyniki analizowanego materiału wykazały, że u 71% dzieci z HCM modyfikacja stylu życia i odpowiednia terapia farmakologiczna są wystarczające, natomiast u pozostałych 29% pacjentów konieczna była intensyfikacja leczenia i dodatkowe interwencje medyczne.

U pacjentów z objawowym zawężaniem drogi odpływu lewej komory, upośledzoną tolerancją wysiłku mimo stosowanego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć leczenie chirurgiczne, co poprawia jakość życia i ma wpływ na rokowanie u tych chorych.

W populacji pediatrycznej należy rozpatrywać dwa aspekty zgonu w przebiegu kardiomiopatii przerostowej – nagły zgon sercowy oraz zgon z powodu postępującej niewydolności serca, a czynniki prognostyczne są inne dla obu tych modeli niepomyślnego rokowania. Młodszy wiek w momencie rozpoznania HCM, występowanie objawów niewydolności serca, masywny przerost mięśnia lewej komory, wrodzone zaburzenia metaboliczne, współistniejący zespół genetyczny są czynnikami złego rokowania i zgonu z powodu niewydolności serca, natomiast nagłe zatrzymanie krążenia, złożone tachyarytmie komorowe, dyspersja odstępu QTc są istotnie związane z wystąpieniem nagłego zgonu sercowego. W analizowanym materiale pacjentów z kardiomiopatią przerostową wykazano obecność czynników głównych ryzyka SCD u 41% dzieci. Wyodrębniono grupę 14 (18%) pacjentów wysokiego ryzyka, najbardziej zagrożonych wystąpieniem nagłego zgonu sercowego, u których konieczne było wdrożenie terapeutycznych i profilaktycznych procedur medycznych zmniejszających ryzyko wystąpienia SCD. Wyniki analizowanych badań sugerują, że dzieci z kardiomiopatią przerostową znajdujące się w grupie wysokiego ryzyka SCD powinny być wyodrębnione już w momencie rozpoznania choroby spośród tych pacjentów, u których ryzyko SCD jest niskie.

Ustalono i wdrożono postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u dzieci z HCM, które obejmuje regularną kliniczną stratyfikację czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nie rzadziej niż co 12 miesięcy.

Wykazano, że wszczepienie kardiowertera-defibrylatora jest skuteczną opcją terapeutyczną także u młodych pacjentów z kardiomiopatią przerostową zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej SCD.

Częstość implantacji kardiowertera-defibrylatora w celu profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego była porównywalna z danymi piśmiennictwa.

Dzieci z kardiomiopatią przerostową (HCM) w 1. roku życia mają złe rokowanie, jednak żadne z badań nie opisało systematycznie tej heterogennej grupy. Celem badania wykonanego w ramach grantu było opisanie etiologii, fenotypu i wyników HCM rozpoznanej u 25 niemowląt oraz włączenie naszej grupy dzieci do wielośrodkowego badania europejskiego. Wyniki badań wykazały, że rokowanie u niemowląt z HCM zależy od obrazu klinicznego, fenotypu choroby i podstawowej etiologii, co podkreśla znaczenie postawienia trafnej diagnozy u tych pacjentów. Zdarzenia arytmiczne występowały rzadko, ale występowały w okresie niemowlęcym u pacjentów z syndromiczną HCM, co podkreśla znaczenie systematycznego podejścia do rozpoznania, badań przesiewowych i stratyfikacji ryzyka nawet u bardzo młodych pacjentów z HCM.

Pacjenci z zespołem Noonan (NS) mają różne spektrum zmian morfologicznych serca, które mają historię naturalną oraz odpowiedź na terapię inną oraz nietypową w porównaniu do obserwowanej u dzieci z niesyndromiczną chorobą serca. Należy podkreślić odrębności przebiegu klinicznego HCM u dzieci z NS, takie jak: wysoka częstość współistniejących wad wrodzonych serca (70%), prezentacja kliniczna objawów we wczesnym okresie życia (57% w 1. roku życia) i 15% śmiertelność u pacjentów, u których HCM rozpoznano poniżej 1. roku życia. Wykrycie zespołu Noonan u dziecka ze zwężeniem zastawki płucnej lub kardiomiopatią przerostową rozpoznaną w niemowlęctwie umożliwia wiarygodne poradnictwo genetyczne oraz szybkie wdrożenie leczenia i specjalistycznych konsultacji określających przebieg kliniczny choroby i jej rokowanie.

Badania zrealizowane w ramach grantu były pierwszymi, w których wykazano przydatność badania serca metodą rezonansu magnetycznego (CMR) u dzieci z HCM w ocenie funkcji prawej komory (RV) i powiązanie parametrów badania CMR ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory i zwłóknieniem mięśnia sercowego ocenianym z użyciem techniki późnego wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego gadolinium (LGE). Wyniki badań wykazały, że dzieci z HCM miały znacznie obniżone wskaźniki mechaniki prawej komory (RV) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto stwierdzono znaczne zmniejszenie parametrów przemieszczenia RV w zawężającej HCM u dzieci w porównaniu z niezawężającą HCM. Kilka wskaźników mechaniki RV uległo również obniżeniu u dzieci z LGE w porównaniu z dziećmi z HCM i bez zwłóknienia w CMR. Wyniki pracy wykonanej w ramach grantu umożliwiły lepsze zrozumienie nieprawidłowej funkcji RV u dzieci z HCM. Wszystkie wskaźniki mechaniki mięśnia sercowego RV u dzieci z HCM były obniżone. Co więcej, stopień zwężenia drogi odpływu lewej komory, a nie zwłóknienie mięśnia, wydaje się być czynnikiem wyzwalającym upośledzenie funkcji RV.

Nagły zgon sercowy (SCD) jest najbardziej nieprzewidywalnym następstwem kardiomiopatii przerostowej (HCM) u dzieci i młodych dorosłych. Stratyfikacja ryzyka SCD jest najważniejszą oceną dziecka z HCM. W 2019 r. Norrish i in. zaproponowali zindywidualizowaną ocenę ryzyka dla dzieci z HCM określoną za pomocą prognostycznego algorytmu matematycznego, który wykorzystuje pięć wstępnie wybranych parametrów klinicznych (HCM Risk-Kids). W ramach realizacji grantu opracowaliśmy jednośrodkowe badanie w celu porównania tradycyjnego algorytmu American College of Cardiology Foundation i American Heart Association (ACC/AHA) z nową skalą HCM Risk-Kids dla naszej grupy dzieci i zbadaliśmy przydatność oceny zwłóknienia mięśnia sercowego (LGE) w badaniu CMR w poprawie stratyfikacji ryzyka SCD opracowanego przez ACC/AHA i HCM Risk-Kids. Wyniki naszych badań wykazały, że włączenie LGE zarówno do modeli ACC/AHA, jak i nowatorskich modeli HCM Risk-Kids zapewniło znacznie większe możliwości oceny ryzyka wystąpienia SCD. W związku z powyższym istnieje potrzeba dalszych wielośrodkowych badań w celu potwierdzenia przydatności skali HCM Risk-Kids oraz znaczenia oceny zwłóknienia mięśnia sercowego (LGE) dla tego modelu predykcyjnego.

W ramach realizacji grantu przeprowadziliśmy badania, w których porównane zostały algorytmy stratyfikacji ryzyka SCD w profilaktyce pierwotnej u dzieci z HCM opracowane przez ACC/AH i HCM Risk-Kids z parametrami mechaniki przedsionków serca. Wyniki naszych badań wykazały, że nowa strategia stratyfikacji ryzyka wykorzystująca zindywidualizowany model HCM Risk-Kids jest w stanie zidentyfikować dzieci wysokiego ryzyka z zadawalającą skutecznością. Włączenie jednak jednego z wskaźników dynamiki przedsionków serca ocenianych w badaniu CMR poprawiło obie strategie stratyfikacji ryzyka ACC/AHA oraz HCM Risk-Kids i zapewniło doskonałe wyniki w identyfikowaniu dzieci z HCM, u których wystąpiły niepożądane zdarzenia arytmiczne.

Niedokrwienie mięśnia sercowego spowodowane dysfunkcją mikrokrążenia jest ważnym patofizjologicznym elementem kardiomiopatii przerostowej (HCM), sprzyjającym włóknieniu mięśnia sercowego, niekorzystnej przebudowie lewej komory oraz wpływającym na przebieg kliniczny i rokowanie u pacjentów z HCM. Celem naszych badań była ocena częstości występowania i znaczenia klinicznego niedokrwienia mięśnia sercowego u dzieci z HCM za pomocą tomografii komputerowej emisyjnej pojedynczego fotonu ^{99m}Tc-MIBI (SPECT). Wyniki naszych badań wykazały, że zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego u dzieci z HCM mogą odzwierciedlać proces niedokrwienia mięśnia, który wpływa na objawy kliniczne i jest ważnym czynnikiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych i ryzyka zgonu u dzieci z HCM. Niedokrwienie mięśnia sercowego u pacjentów z HCM często koreluje z włóknieniem mięśnia sercowego.

Kardiomiopatia przerostowa jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą serca, dziedziczącą się głównie w sposób autosomalny dominujący. HCM u dzieci jest chorobą o bardzo zróżnicowanym podłożu genetycznym. Dlatego też bardzo trudnym wyzwaniem jest ustalenie etiologii i właściwe sklasyfikowanie choroby pod względem podłoża molekularnego, co z kolei ma zasadnicze znaczenie dla postępowania terapeutycznego i rokowania. Ze względu na dużą liczbę genów zaangażowanych w patogenezę HCM ($n > 110$), w tym również genów modyfikatorowych, zróżnicowany charakter mutacji oraz trudności w interpretacji rzadkich wariantów sprawiają, że diagnostyka genetyczna w tej chorobie wciąż stanowi cel wielu aktualnie toczących się badań. Niezwykle ważne jest rozpoznanie wrodzonych wad metabolicznych, zaburzeń mitochondrialnych i zespołów genetycznych będących przyczyną kardiomiopatii przerostowej u dzieci. Niezwykle istotne jest kierowanie na badania przesiewowe kardiologiczne i genetyczne w kierunku kardiomiopatii krewnych pierwszego stopnia dziecka z kardiomiopatią przerostową.

Badania w technologii NGS, przeprowadzone u dzieci z rozpoznaniem HCM pozwoliły zidentyfikować podłoże molekularne choroby u 7 pacjentów, co stanowi 39% grupy badanej. Patogenne lub potencjalnie patogenne warianty zidentyfikowano w następujących genach: *CBL/FLNC/MYBPC3*, *KRAS*, *LDB3*, *LZTR1*, *MYH7*, *PTPN11*, *RIT1*. W większości przypadków (5/7) przyczyną choroby były defekty w genach związanych z zespołami z grupy rasopatii, głównie z zespołem Noonan, w którym HCM stanowi jeden z istotniejszych objawów kardiologicznych. Zidentyfikowane warianty molekularne w większości przypadków rasopatii miały typowy, autosomalnie dominujący, charakter dziedziczenia. U jednego pacjenta zidentyfikowano HCM w przebiegu zespołu Noonan o nietypowym – autosomalnym recesywnym trybie dziedziczenia, związanym z biallelicznym defektem genu *LZTR1*. U 11 niespokrewnionych pacjentów (61%) nie zidentyfikowano podłoża molekularnego HCM. Dane z badań NGS u wszystkich niepotwierdzonych pacjentów, będą systematycznie (w miarę rozwoju wiedzy i identyfikacji nowych genów/fenotypów) poddawane rozszerzonej analizie bioinformatycznej w celu ustalenia przyczyny stwierdzanych zaburzeń – defektu w innych genach. Pozwoli to na uzupełnienie wiedzy dotyczącej etiologii HCM i jej diagnostyki różnicowej.

Publikacje wyników badań

1. Ziólkowska Lidia, Ciara Elżbieta, Piekutowska-Abramczuk Dorota, Wicher Dorota. Znaczenie badań genetycznych w diagnostyce i leczeniu kardiomiopatii przerostowej u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2019: Vol. 16, Nr 4, s. 469-475. Punktacja MNiSW: 5.000.
2. Wicher Dorota, Ciara Elżbieta, Piekutowska-Abramczuk Dorota, Boruc Agnieszka, Ziólkowska Lidia. Rodzinne badania przesiewowe i poradnictwo genetyczne u dzieci z kardiomiopatią przerostową. *Przegląd Pediatryczny* 2019: Vol. 48, Supl. 1, s. 88. Punktacja MNiSW: 20.000
3. Pelc Magdalena, Ziólkowska Lidia, Ciara Elżbieta, Krajewska-Walasek Małgorzata. Schemat postępowania diagnostycznego i ocena obrazu klinicznego zespołu Noonan, ze szczególnym uwzględnieniem wrodzonych patologii serca. *Standardy Medyczne Pediatria* 2020: Vol. 17, Nr 4, s. 418-427. Punktacja MNiSW: 5.000.
4. Petryka-Mazurkiewicz Joanna, Ziólkowska Lidia, Kowalczyk-Domagąła Monika, Mazurkiewicz Łukasz, Boruc Agnieszka, Śpiewak Mateusz, Misko Jolanta, Bieganowska Katarzyna, Marczak Magdalena, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2020: Vol. 13, Nr 12, s. 2684-2685. Punktacja: Impact Factor: 12.740. Punktacja MNiSW: 200.
5. Ziólkowska Lidia, Mazurkiewicz Łukasz, Petryka Joanna, Kowalczyk-Domagąła Monika, Boruc Agnieszka, Bieganowska Katarzyna, Ciara Elżbieta, Piekutowska-Abramczuk Dorota, Śpiewak Mateusz, Miśko Jolanta, Marczak Magdalena, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. The indices of cardiovascular magnetic resonance derived atrial dynamics may improve the contemporary risk stratification algorithms in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine* 2021: Vol. 10, Nr 4, s. e650. Punktacja: Impact Factor: 4.241. Punktacja MNiSW: 140.
6. Petryka-Mazurkiewicz Joanna, Ziólkowska Lidia, Mazurkiewicz Łukasz, Kowalczyk-Domagąła Monika, Boruc Agnieszka, Śpiewak Mateusz, Marczak Magdalena, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. Right-ventricular mechanics assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in children with hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 2021: Vol. 16, Nr 3, S. E0248725. Punktacja: Impact Factor: 3.240. Punktacja MNiSW: 100.
7. Ziólkowska Lidia, Boruc Agnieszka, Sobieralska-Łysiak Dorota, Grzyb Agnieszka, Petryka-Mazurkiewicz Joanna, Mazurkiewicz Łukasz, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by single-photon emission computed tomography in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology* 2021: Vol. 42, Nr 4, s. 960-968. Punktacja: Impact Factor: 1.655. Punktacja MNiSW: 70.
8. Norrish Gabrielle, Kolt Gali, Cervi Elena, Field Ella, Dady Kathleen, Ziólkowska Lidia, Olivotto Iacopo, Favilli Silvia, Passantino Silvia, Limongelli Giuseo, Caiazza Martina, Rubino Marta, Baban Anwar, Drago Fabrizio, McLeod Karen, Iliina Maria, McGowan Ruth, Stuart Graham, Bhole Vinay, Uzun Orhan, Wong Amos, Lazarou Laz, Brown Elspeth, Daubeney Piers E.F., Lota Amrit, Delle Donne Grazia, Linter Katie, Mathur Sujeev, Bharucha Tara, Adwani Satish, Searle Jon, Popoiu Ana, Jones Caroline B., Reinhardt Zdenka, Kaski Juan Pablo. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Failure* 2021: Vol. 8, Nr 6, s. 5057-5067. Punktacja: Impact Factor: 4.411. Punktacja MNiSW: 40.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

1. Ziółkowska Lidia, Boruc Agnieszka, Kowalczyk-Domagała Monika, Paszkowska Agata, Płodzień Ewa, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. Progression of echocardiographic parameters is a significant predictor of adverse clinical course in children with hypertrophic cardiomyopathy. 15th Annual Conference of the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. Belgrade, Serbia, 05-07.10.2018 r. Prezentacja plakatowa.
2. Ziółkowska Lidia, Turska-Kmieć Anna, Boruc Agnieszka, Rybak Agata, Rogińska Natalia, Kowalczyk Monika, Płodzień Ewa, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. Ocena szczytowego pochłaniania tlenu w sercowo-płucnym tęście wysiłkowym u dzieci z kardiomiopatią przerostową - doniesienie wstępne 22 Sympozjum Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku PTK. Jachranka, Polska, 2018.03.15-2018.03.17r. Prezentacja ustna.
3. Ziółkowska Lidia, Boruc Agnieszka, Kowalczyk-Domagała Monika, Turska-Kmieć Anna, Paszkowska Agata, Brzezińska-Rajszyś Grażyna. Echocardiographic predictors of unfavourable outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. 52nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Athens, Greece, 2018.05.09-2018.05.12r. Prezentacja ustna.
4. Ciara Elżbieta, Pelc Magdalena, Wicher Dorota, Piekutowska-Abramczuk Dorota, Rydzanicz Małgorzata, Chałupczyńska Beata, Chrzanowska Krystyna, Płoski Rafał, Brzezińska-Rajszyś Grażyna, Ziółkowska Lidia, Krajewska-Walasek Małgorzata. Biallelic mutations in LZTR1: a new inheritance mode of the syndromic hypertrophic cardiomyopathy. SSIEM 2018; Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Athens, Greece, 2018.09.04-2018.09.07r. Prezentacja plakatowa.
5. Wicher Dorota, Ciara Elżbieta, Piekutowska-Abramczuk Dorota, Boruc Agnieszka, Ziółkowska Lidia. Rodzinne badania przesiewowe i poradnictwo genetyczne u dzieci z kardiomiopatią przerostową. XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Rzeszów 05-07.09.2019 r. Prezentacja plakatowa.
6. Ziółkowska Lidia. Kardiomiopatia przerostowa jako czynnik ryzyka nagłego zgonu sportowca. XIV Olimpijski Dzień Kardiologii i XII Konferencja Sekcji Kardiologii Sportowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Warszawa 07.12.2019 r. Wykład.
7. Ziółkowska Lidia. Kardiomiopatia przerostowa ocena ryzyka nagłego zgonu u dzieci. XXVI Konferencja Szkoleniowa Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kasprowisko 2020, Zakopane 04-07.03.2020 r. Wykład.
8. Ziółkowska Lidia. Kardiomiopatie jako czynnik ryzyka nagłego zgonu sercowego u sportowców. XXIV Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (on-line) 16-19.09.2020 r. Wykład.
9. Ziółkowska Lidia. Physical activity in cardiomyopathies – new concept and new perspectives from 2020 AHA/ACC Sports Cardiology Guidelines. The International Congress on Electrocardiology – joint meeting of the 21th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE) and the 48th Congress of the International Society of Electrocardiology (ISE). 15-17.04.2021 r. Wykład.
10. Ziółkowska Lidia. Identyfikacja korelacji fenotyp-genotyp ciągły problem w chorobach mięśnia sercowego. XVIII Kongres Akademii po Dyplomie PEDIATRIA (kongres on-line) 14-15.05.2021 r. Wykład.
11. Ziółkowska Lidia. Rola pediatry w badaniach przesiewowych rodzin u dzieci z kardiomiopatią. XXXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Warszawa 17-19.06.2021 r. Wykład.
12. Ziółkowska Lidia. Czy wytyczne ESC 2020 wprowadziły bardziej liberalne podejście do aktywności fizycznej w kardiomiopatii przerostowej? Czego mi brakuje? 282. XXV Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Sekcja Kardiologii Sportowej PTK 22-25.09.2021 r. Wykład.

Grant wewnętrzny nr S259/18

Tytuł projektu: Monitorowanie diety bezglutenowej u dzieci z celiakią – ocena przydatności nowych bezinwazyjnych testów badających peptydy glutenu w moczu

Kierownik projektu: dr n. med. Ewa Konopka

Cel badania

Celiakia (CD) to trwająca całe życie choroba autoimmunizacyjna charakteryzująca się nietolerancją białek glutenu, która leczona jest restrykcyjną dietą bezglutenową. Pod wpływem leczenia dietetycznego dochodzi u chorych do poprawy stanu klinicznego i obniżenia swoistych markerów serologicznych: przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi inicjującemu CD, czyli gliadynie (AGA) i deaminowanym peptydom gliadyny (anty-DPG) oraz autoprzeciwciał skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej typu 2 (anty-tTG2) i przeciwko endomyzjum mięśni gładkich (EMA). W praktyce klinicznej do monitorowania diety stosuje się oznaczanie stężenia przeciwciał w surowicy, jednak jest to narzędzie niedoskonałe, gdyż czas normalizacji wyników badań serologicznych jest osobniczo zmienny, trwa często wiele miesięcy, a u niektórych chorych pomimo stosowania restrykcyjnej diety dodatnie autoprzeciwciała nadal są obecne. Dlatego też poszukuje się nowych metod, które w sposób jednoznaczny pomogą stwierdzić czy pacjent stosuje zalecaną dietę, czy nie popełnia błędów dietetycznych nieświadomie. Celem obecnego projektu była ocena przydatności w monitorowaniu diety bezglutenowej u dzieci z CD nowego bezinwazyjnego testu wykrywającego w moczu obecność immunogennych peptydów glutenu.

Opis zrealizowanych prac

Pobrano łącznie 27 próbek krwi i moczu od 16 pacjentów. Kolejne próbki od tych samych pacjentów pobierano w odstępach 3-4 miesięcznych. Wykonano kompleksowe badania serologiczne obejmujące ocenę stężenia przeciwciał AGA, anty-tTG2, anty-DPG, EMA w klasach IgA i IgG oraz badanie moczu na obecność immunogennych peptydów glutenu.

Opis najważniejszych osiągnięć

Podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2 w klasie IgA lub w klasie IgG (w przypadku deficytu IgA) stwierdzono podczas pierwszego pobrania u 13 dzieci. Obecność peptydów glutenu zaobserwowano u 12 dzieci, przy czym dwoje z nich nie miało podwyższonego poziomu przeciwciał anty-tTG2. U trojga mimo podwyższonego stężenia przeciwciał anty-tTG2 nie stwierdzono immunogennych peptydów glutenu w moczu, co wskazuje na wdrożenie diety bezglutenowej. Kolejne badania krwi i moczu po 3-4 miesiącach wykonano u 7 dzieci; u czworga z nich również po 6-8 miesiącach od pierwszego pobrania. Utrzymujący się podwyższony poziom przeciwciał anty-tTG2 korelował z obecnością peptydów glutenu w moczu w trzech przypadkach. Znaczący spadek poziomu przeciwciał zaobserwowano u dzieci, u których w moczu nie stwierdzono obecności peptydów glutenu, co wskazywało na przestrzeganie diety bezglutenowej.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

W Pracowni Immunologii Zakładu Patologii IPCZD wdrożono procedurę diagnostyczną „Peptydy glutenowe w moczu”, służącą do monitorowania przestrzegania diety bezglutenowej u chorych na celiakię. Wyniki badań pozwoliły na opublikowanie pracy oryginalnej (Nutrients, IF = 5,717) oraz pracy poglądowej, w której opisano metody monitorowania diety bezglutenowej.

Publikacje

Ochocińska A., Wysocka-Mincewicz M., Groszek A., Rybak A., Konopka E., Bierła J.B., Trojanowska I., Szalecki M., Cukrowska B.: Could I-FABP Be an Early Marker of Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes? Retrospective Study from the Tertiary Reference Centre. *Nutrients* 2022 Vol. 14 s. 414

Bierła J.B., Konopka E., Trojanowska I., Oralewska B., Stolarczyk A., Cukrowska B.: Nowe możliwości monitorowania diety bezglutenowej w celiakii. *Standardy Medyczne Pediatria* 2021 Vol. 18 Nr 6 s. 783-788

Udział w konferencjach

Cukrowska B.: Przepuszczalność bariery jelitowej – rola mikrobioty i żywienia. VI Sympozjum „Standardy Gastroenterologiczne, hepatologiczne i żywieniowe w praktyce lekarza rodzinnego i pediatrii”, Warszawa, 24-25.11.2017 r., wykład

Cukrowska B.: Czy o celiakii wiemy już wszystko? XXII konferencja naukowo-szkoleniowa „Postępy w diagnostyce chorób autoimmunologicznych”, 25.11.2019 r., Szczecin, wykład

Zadania badawcze służące rozwojowi młodego naukowca

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M20/2016

Tytuł zadania: Profil ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), receptora IGF-1 (IGF-1R) oraz receptorów naturalnego układu odporności (NOD1 i NOD2) w leukocytach krwi obwodowej u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (ntp)

Kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin

Młody naukowiec: mgr Renata Grzywa

Cel zadania

Projekt jest kontynuacją kilkuletnich badań dotyczących charakterystyki odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u pacjentów pediatrycznych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

W ramach obecnego projektu oceniono:

- a. profil ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), jego receptora – IGF-1R w leukocytach krwi obwodowej,
- b. ekspresję cytozolowych białek sygnałowych w leukocytach, należących do grupy tzw. receptorów typu NLR (Nod like receptors): NOD1, NOD2, IPAF, NLRP3),
- c. ekspresję cytokin (TGF- β , IL-6, IL-18, IL-1 β) w leukocytach krwi obwodowej u dzieci z NTP.

Poziom ekspresji ww. białek receptorowych i cytokin korelowano z:

- a. parametrami biochemicznymi w surowicy (profil lipidowy, poziom insuliny, glukozy),
- b. wykładnikami klinicznymi (zaburzenia hemodynamiczne, naczyniowe, uszkodzenia narządowe),
- c. dystrybucją subpopulacji limfocytów regulatorowych T i B we krwi obwodowej.

Opis realizowanych prac

Projekt rozpoczęto w sierpniu 2016 r. Zrekrutowano 38 pacjentów, w tym 10 płci żeńskiej) oraz 34 osobową grupę kontrolną (w tym 15 płci żeńskiej), w wieku 14-18 lat. Z wyizolowanego leukocytnego RNA oznaczono ekspresję mRNA dla wybranych genów tj. *Nod1*, *Nod2*, *RIPK2 (RICK)*, *ASC*, *IGF-1*, *IL-18*, *IGF-1R*, *IL-6*, *TGF- β* , *IL-1 β* , *caspase 1*, *IPAF*, *NLRP3*, *MMP-9*, *MMP-2* metodą real time PCR. Ekspresję mRNA poszczególnych genów wyrażono jako zmianę ekspresji danego genu u pacjentów z NTP w stosunku do ekspresji tego genu w grupie kontrolnej (=1), oraz znormalizowanej w obu grupach do ekspresji genu endogennego (GADPH).

Z osocza wykonano oznaczenia IGF-1 metodą ELISA. Poziom ekspresji receptora IGF-1w leukocytach oraz dystrybucję subpopulacji regulatorowych limfocytów T i B oceniano techniką wieloparametrycznej cytometrii przepływowowej.

Różnice w zakresie ekspresji genów oceniano przy pomocy testu t-Studenta. Różnice istotne statystycznie przyjmowano przy $p < 0,05$.

Statystycznie istotne były następujące oznaczenia: poziom genów: *Nod1* (1,59); *Nod2* (1,85); *NLRP3* (0,81); *caspase1* (1,58); *IGF-1* (2,39) z uwzględnieniem wszystkich pacjentów); dla chłopców: *IGF-1* (0,72), *IGF-1R* (1,67); *IL-6* (1,70); *IL-1 β* (1,52), *MMP9* (1,59), *MMP2* (6,24). W pracy uzyskano również szereg istotnych korelacji.

Poniżej przedstawiono najważniejsze istotne statystycznie zależności (zakres $r = 0,5-1$):

1. Dodatnia korelacja ekspresji receptorów *Nod1* oraz *Nod2* z ekspresją *IGF-1* jego receptorem *IGF-1R*, a także ekspresją *IL-6* oraz *TGF- β* .

2. Istnieje silnie dodatnia korelacja ($r = 0,93$) pomiędzy ekspresją genów *Nod1* i *Nod2* oraz ekspresją tych receptorów z ekspresją genu *RIPK2* ($r = 0,89$; $r = 0,85$), aktywującego cytokiny prozapalne (IL-18, IL-1 β).
3. Ekspresja *RIPK2* wykazuje odwrotną korelację z odsetkiem limfocytów T-regulatorowych (Treg), ($r = -0,84$). Możliwe działanie protekcyjne limfocytów T-regulatorowych.
4. Ekspresja czynnika *IGF-1* wykazuje dodatnią korelację z *MMP9* ($r = 0,56$) i *MMP2* ($r = 0,64$) (możliwe działania prozapalne) oraz odwrotną korelację z PWV (prędkość fali tętna) ($r = -0,49$); możliwa regulacja sztywności naczyń.
5. Ekspresja *MMP9* koreluje negatywnie z odsetkiem subpopulacji silnie blokujących limfocytów Treg z ekspresją GARP (działanie przeciwzapalne limfocytów, $r = -0,62$).
6. Ekspresja *MMP2* koreluje dodatnio z odsetkiem limfocytów n Treg ($r = 0,5$) (możliwe działanie protekcyjne).
7. Odsetek limfocytów z ekspresją CD161 (produkujących IL-17) koreluje dodatnio z RWT (ang. *relative wall thickness* – grubość ściany lewej komory) ($r = 0,84$) (potencjalne działanie prozapalne).

Opis najważniejszych osiągnięć

Realizacja projektu zakończona. Otrzymano dużo znaczących wyników, które potwierdzają hipotezę udziału licznych składowych (białek, cząsteczek immunologicznych szlaków sygnalizacyjnych) w rozwoju nadciśnienia pierwotnego tętniczego. Pogłębienie wiedzy na temat mechanizmów powodujących nadciśnienie jest niezbędne do opracowania w przyszłości nowych terapii. Na tym etapie przygotowywane są publikacje i rozprawa doktorska.

Wykorzystanie uzyskanych wyników, publikacje

Uzyskane wyniki są wykorzystane do przygotowania publikacji i rozprawy doktorskiej (w trakcie).

Do chwili obecnej powstała praca pogładowa: Grzywa R.: Rola receptorów NOD-podobnych (NLRs) w patogenezie chorób metabolicznych, *Postępy Biochemii*, 2017, tom 63, zeszyt 3

Liczba młodych naukowców, którzy uczestniczyli w realizacji zadania

W projekcie uczestniczyło 2 młodych naukowców:

- Renata Grzywa-Czuba – główny wykonawca, Pracownia Diagnostyki Immunologicznej, Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej
- Łukasz Obrycki – wykonawca, Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego.

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M22/2017

Tytuł zadania: Nieinwazyjna ocena stłuszczenia i włóknienia wątroby u otyłych pacjentów wykorzystująca pomiary elastograficzne i czynniki genetyczne

Kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Piotr Socha

Młody naukowiec: dr n. med. Sebastian Więckowski

Cel badania

Celem badania jest analiza stłuszczenia i włóknienia wątroby przy pomocy elastografii dynamicznej oraz ocena zależności występowania stłuszczenia wątroby od obecności polimorfizmów genów (*PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*) u pacjentów z nadwagą, otyłością prostą i rozpoznanymi narządowymi powikłaniami otyłości.

Opis zrealizowanych prac

Realizację projektu rozpoczęto w dn. 7.08.2017 r. Na wykonywanie badań uzyskano wymaganą zgodę Komisji Bioetycznej. W ramach grantu kwalifikowano różne grupy pacjentów z nadmierną masą ciała z: Programu „PoZdro” Fundacji Medicover, Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD, Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego IPCZD i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IPCZD.

Rekrutacja do wszystkich potrzebnych badań zakończyła się w roku 2020 r.

Udało się przebadać wg przyjętego protokołu grupę około 60 pozaszpitalnych zdrowych ochotników, którzy stanowili grupę kontrolną do badań. Z profilaktycznego Programu „PoZdro” Fundacji Medicover zrekrutowano grupę niespełna 100 osób. W ramach rekrutacji pacjentów z różnych klinik Instytutu udało się zrekrutować około 400 pacjentów z nadmierną masą ciała, z czego w ok. 200 przypadkach udało się wykonać również planowane badania genetyczne. Wszyscy pacjenci mieli wykonane założone badania laboratoryjne, pomiar włóknienia i stłuszczenia wątroby metodą elastografii dynamicznej FibroScan®, pomiary antropometryczne z bioimpedancją.

Próbki krwi do oznaczeń badania genetycznego były systematycznie wysłane i oznaczone w Pracowni w Homburgu. Na koniec 2021 r. udało się uzyskać wyniki polimorfizmów oznaczanych genów z wszystkich wysłanych próbek.

Opis najważniejszych osiągnięć

Trudna i długotrwała rekrutacja mimo licznych problemów została w pełni zakończona pod koniec 2021 r. Większość wyników uzyskano w 2020 r., obecnie trwa etap końcowego podsumowywania wszystkich wyników, analizy statystycznej i przygotowywania publikacji w oparciu o osiągnięte wyniki. Udało się zrekrutować wystarczająco liczną grupę kontrolną.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Aktualnie przygotowujemy do publikacji są cztery prace, w tym 1 praca poglądowa i 3 prace oryginalne. Praca poglądowa dotyczy posumowania dotychczasowej wiedzy na temat dostępnej diagnostyki włóknienia i stłuszczenia wątroby różnymi metodami z oceną ich czułości i swoistości w populacji pediatrycznej. Równolegle w przygotowaniu znajdują się trzy prace oryginalne wykorzystujące uzyskane wyniki. Niestety, mimo zaplanowanego terminu zakończenia prac do końca 2021 r. nie udało się zrealizować tego celu ze względu na brak pełnych danych oraz równoczesne przygotowywanie wszystkich czterech prac. Obecnie artykuły będą przygotowywane w ustalonej kolejności i w oparciu o zmodyfikowaną rozprawę doktorską.

Prezentacja wyników na zjazdach międzynarodowych

Wyniki realizacji projektu zostały przedstawione na VI World Congress of PGHAN w dn.02-05.06. 2021 r. w Wiedniu w formie plakatu:

Więckowski S. i wsp.: Association of anthropometric parameters and body composition with liver steatosis and fibrosis in overweight and obese children.

Więckowski S. i wsp.: Is type 1 diabetes mellitus (DM) an independent factor of liver steatosis and fibrosis in children?

Więckowski S. i wsp. Liver steatosis is not a significant clinical complication of diabetes mellitus type 1 in children.

Liczba młodych naukowców biorących udział w realizowaniu badania

W projekcie uczestniczyło 3 młodych naukowców: Sebastian Więckowski, Jolanta Świdarska, Anna Świąder-Leśniak.

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M23/2017

Tytuł zadania: Ocena wykorzystania techniki array CGH w diagnostyce prenatalnej płodów z nieprawidłowym wynikiem badania USG oraz prawidłowym kariotypem

Kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Młody naukowiec: mgr Marlena Młynek

Cel badania

Głównym celem projektu była ocena efektywności wykorzystania w diagnostyce prenatalnej techniki array CGH do diagnostyki zaobserwowanych w USG nieprawidłowości u płodu. Ze względu na walory diagnostyczne i poznawcze techniki array CGH obserwuje się na świecie ciągły wzrost zainteresowania wykorzystywaniem tej metody do prenatalnych badań genetycznych. Dotychczas przeprowadzone analizy z zastosowaniem tej techniki, wykazują 5-15% wzrost wykrywalności submikroskopowych niezrównoważeń genomu o znaczeniu klinicznym u płodów z anomaliaми zaobserwowanymi w badaniu USG, w porównaniu do klasycznych badań cytogenetycznych, pozostających ciągle jeszcze złotym standardem w tego typu diagnostyce.

Opis zrealizowanych prac

W trakcie trwania projektu do badań zakwalifikowano 29 pacjentek (30 płodów) z rozpoznanymi w prenatalnym badaniu USG nieprawidłowościami rozwojowymi u płodu i/lub podwyższonym NT ≥ 3 mm oraz prawidłowym wynikiem kariotypu. Od pacjentek zabezpieczono materiał biologiczny (DNA izolowane z tkanek pochodzenia płodowego-trofoblastu lub amniocytów) oraz dane kliniczne. Przeprowadzono analizę molekularną z wykorzystaniem mikromacierzy całogenomowych o rozdzielczości 8x60K (Agilent Technologies SurePrint G3 ISCA V2). Wytypowane w badaniu zmiany o potencjalnie istotnym znaczeniu zostały poddane analizie bioinformatycznej oraz interpretacji klinicznej z uwzględnieniem oceny korelacji pomiędzy genotypem a fenotypem. W celu określenia pochodzenia stwierdzonych zmian patogennych badania weryfikacyjne z wykorzystaniem innych metod (FISH lub MLPA) zostały wykonane u rodziców. Wszystkim kobietom ciężarnym objętym badaniem udzielono odpowiedniej porady genetycznej z uwzględnieniem oszacowania ryzyka powtórzenia się aberracji chromosomowej w przypadku kolejnej ciąży.

Opis najważniejszych osiągnięć

Zastosowanie badania array CGH w badanej grupie przyczyniło się do poprawy wykrywalności submikroskopowych niezrównoważeń genomu o znaczeniu klinicznym. Badania umożliwiły zidentyfikowanie zmian patogennych będących przyczyną zaburzeń obserwowanych w USG u 3 z 30 przebadanych płodów (10%). Były to:

- mikrodelecja 22q11.2 u płody z wadą serca,
- duplikacja 2p25.3 oraz delecja 1q43q44 skutkujące subtelomerową translokacją niezrównoważoną u płodu z podwyższonym NT,
- duplikacja 13q13.1q32.1 oraz delecja 13q32.1q34 u płodu z licznymi wadami wrodzonymi.

Ponadto u 5 płodów (16,6%) stwierdzono obecność delecji i duplikacji o nieznanym znaczeniu klinicznym.

Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej przydatności techniki array CGH w diagnostyce prenatalnej w przypadku występowania niespecyficznych wad u płodów, po wcześniejszym wykluczeniu w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym aberracji liczbowych i strukturalnych. Analiza array CGH ma przewagę nad klasycznymi technikami cytogenetycznymi ponieważ daje możliwość precyzyjnego scharakteryzowania stwierdzonej aberracji dostarczając tym samym dokładniejszych informacji na temat stanu zdrowia dziecka. Ponadto, w przypadku wykrycia u płodu mikroaberracji, w tym niezrównoważonej translokacji subtelomerowej, pozwala na ustalenie (lub wykluczenie) za pomocą techniki FISH/MLPA jej pochodzenia rodzicielskiego i ewentualne zastosowanie odpowiedniej profilaktyki [diagnostyka prenatalna i (lub) preimplantacyjna] w kolejnych ciążach.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań zostały zaprezentowane na międzynarodowej konferencji naukowej – American Society of Human Genetics 68th Annual Meeting, San Diego, 16-20.10.2018 r., w formie plakatu:

M. Młynek, A. Cieślukowska, D. Wicher, M. Krajewska-Walasek, K. Chrzanowska: L1CAM partial deletion in a Polish family with X-linked hydrocephalus: Clinical and molecular characterization.

Ze względu na opóźnienie realizacji niektórych etapów badań w trakcie pandemii COVID-19 publikacja podsumowująca wyniki prowadzonych badań jest w przygotowaniu.

Liczba młodych naukowców, którzy uczestniczyli w realizacji zadania

W realizacji zadania uczestniczył 1 młody naukowiec – Marlena Młynek.

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M30/20187

Tytuł zadania: Analiza rytmów ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin

Młody naukowiec: dr n. med. Łukasz Obrycki

Cel badania

Celem badania była Fourierska analiza rytmów ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NTP). Istotna z punktu widzenia klinicznego jest ocena, czy nieprawidłowości w zakresie rytmów ciśnienia tętniczego i ich zmienności korelują z występującym w tej grupie pacjentów nadciśnieniowym uszkodzeniem narządowym i naczyniowym.

Opis zrealizowanych prac

Badania były przeprowadzane u pacjentów skierowanych do Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego IPCZD z powodu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. U wszystkich uczestników badania, poza pomiarami przygodnymi ciśnienia tętniczego prowadzonymi przez personel pielęgniarski, wykonano ambulatoryjny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM), pomiary masy lewej komory serca, cIMT, prędkości fali tętna (PWV) oraz analiza fali tętna z oceną ciśnienia centralnego.

U wszystkich uczestników badania była ponadto przeprowadzana analiza Fourierska rytmów ciśnienia tętniczego (ocena średniego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia i nocy, spadku nocnego, ocena występowania rytmów 24- i 12-godzinnych, określenie linii środkowej szacującej statystykę rytmu (MESOR), ocena amplitud (różnica pomiędzy MESOR a najwyższą wartością ciśnienia tętniczego) i akrofazy

(czas od północy do najwyższej wartości ciśnienia tętniczego podczas danego rytmu) rytmów różnej długości (6-, 8-, 12-, 24-godzinnych).

Do badania zakwalifikowano 294 pacjentów (62 dziewczynki) w średnim wieku $15,0 \pm 2,4$ lata.

U 127 pacjentów rozpoznano nadciśnienie białego fartucha (*white coat hypertension*, WCH), u 29 ambulatoryjny stan przednadciśnieniowy (*prehypertension*, PreHT), u 48 zdiagnozowano rzekome nadciśnienie fartucha (ang. *spurious hypertension*, sHT), a „prawdziwe” HT (*true hypertension*, tHT) rozpoznano u 90 uczestników badania. Nie było różnic między grupach pod względem wieku, masy ciała oraz BMI. Częstość występowania rytmów 24-godzinnych wahała się między 77 a 88%, bez istotnych różnic między grupami. Częstość występowania rytmów 12-h wahała się między 50 a 60%, nie była istotnie różna od wartości prawidłowych i nie różniła się także istotnie między grupami. Nie było również istotnych różnic między grupami w rytmach 6- i 8-godzinnych. Wśród pacjentów ze wszystkich grup obserwowano, w porównaniu z wartościami prawidłowymi, istotnie obniżone wartości 24-h amplitud. Nie było natomiast różnic w zakresie wartości amplitud 12-, 8- i 6-godzinnych pomiędzy pacjentami z WCH, PreHT, sHT oraz tHT, a także w porównaniu do norm. 24-h akrofazy były istotnie wydłużone (w porównaniu do norm) w grupie pacjentów z sHT, 12-h akrofazy były istotnie wydłużone (*vs norma*) w grupach z PreHT, sHT oraz tHT) przy braku istotnych różnic między grupami.

Opis najważniejszych osiągnięć

Wyniki badania były prezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Zostały również opublikowane w prestiżowym czasopiśmie hipertensjologicznym *Hypertension*:

- publikacja: Obrycki Ł, Feber J, Derezinski T i wsp.: Hemodynamic Patterns and Target Organ Damage in Adolescents With Ambulatory Prehypertension. *Hypertension* 2020;75:826-834. – **IF 10,19.**
- konferencja krajowa: Obrycki Ł, Feber J, Litwin M.: Zmienność i rytmy ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym rzekomym, Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Sopot, październik 2018 r. (prezentacja ustna)
- konferencja międzynarodowa: Obrycki Ł, Feber J, Litwin M. Blood pressure variability and rhythmicity in adolescents with spurious hypertension, American Society of Hypertension Meeting, Chicago, wrzesień 2019 r. (prezentacja ustna)

Wykorzystanie uzyskanych wyników prac

Jak wynika z naszych badań nadciśnieniu tętniczemu, ale także nadciśnieniu białego fartucha towarzyszą zaburzenia rytmów ciśnienia tętniczego (m. in. częstsze występowania rytmów 12-h, niższe amplitudy rytmów 6-, 8- i 24-h, a także opóźnione 6-, 8-, 12- i 24-h akrofazy). Ponieważ, jak wynika z jednego z opublikowanych do tej pory badań, ww. zaburzenia rytmów ciśnienia tętniczego nie cofają się mimo prowadzonego skutecznego leczenia hipotensyjnego, prawdopodobnym jest więc, że zaburzenia rytmów ciśnienia tętniczego są zaburzeniem pierwotnym i mogą wyprzedzać pojawienie się nadciśnienia tętniczego.

Liczba młodych naukowców, którzy uczestniczyli w realizacji zadania

W realizacji zadania uczestniczył 1 młody naukowiec – Łukasz Obrycki.

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M33/2018

Tytuł zadania: Przydatność monitora NIPE w ocenie bólu pooperacyjnego oraz ostrego u noworodków

Kierownik zadania: dr hab. n. med. Dariusz Gruszfeld, prof. IPCZD

Młody naukowiec: lek. med. Eliza Sarkaria

Cel badania

Celem projektu jest zbadanie związku pomiędzy skalami NIPS i COMFORT-B, które są subiektywną metodą oceny bólu standardowo wykorzystywaną w Klinice Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka a monitorem NIPE (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Index), mierzącym aktywność układu przywspółczulnego.

Opis realizowanych prac

W 2021 r. zakończono rekrutację pacjentów. W sumie w badaniu wzięły udział 42 noworodki. Przeprowadzono analizę statystyczną uzyskanych danych.

Opis najważniejszych osiągnięć i wykorzystanie uzyskanych wyników

- Przyjęto do publikacji artykuł: Sarkaria E., Gruszfeld D.: Assessing Neonatal Pains with NIPS and COMFORT-B: Evaluation of NICU's Staff Competences. Pain Research and Management – publikacja w toku.
- Wyniki analiz zostaną zawarte w monografii, będącej rozprawą doktorską pt. „Ocena bólu pooperacyjnego w oddziale intensywnej terapii noworodka: zastosowanie skal klinicznych oraz monitora NIPE” – manuskrypt w opracowaniu.

Liczba młodych naukowców, którzy uczestniczyli w realizacji zadania

W realizacji zadania uczestniczył 1 młody naukowiec – Eliza Sarkaria.

Zadanie badawcze służące rozwojowi młodego naukowca nr M35/2018

Tytuł zadania: Ocena częstości występowania stłuszczenia i włóknienia wątroby u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz wpływ czynników genetycznych

Kierownik zadania: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Szalecki

Młody naukowiec: lek. med. Jolanta Świdorska

Cel badania

Celem badania była ocena częstości występowania stłuszczenia i włóknienia wątroby u pacjentów z cukrzycą typu 1 (DM1) przy pomocy elastografii dynamicznej oraz ocena zależności występowania stłuszczenia i włóknienia wątroby od obecności polimorfizmów genów (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7).

Opis zrealizowanych prac

Udało się zakwalifikować ponad 100% pacjentów z planowanych grup (50 pacjentów w grupie z nadwagą/otyłością, 150/100 planowanych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 50 z grupy kontrolnej) u których wykonaliśmy wszystkie planowane badania tzn. oznaczono parametry związane z kontrolą cukrzycy dla grupy z DM1 – hemoglobina glikowana HbA1c, wykonano pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby, profil lipidowy, witamina D, pomiar włóknienia i stłuszczenia wątroby metodą elastografii dynamicznej FibroScan®, pomiary antropometryczne z bioimpedancją, USG jamy brzusznej pod kątem cech stłuszczenia w USG. Ponadto wykonano analizę

genetyczną krwi w kierunku polimorfizmu genów u dzieci zakwalifikowanych. Badania genetyczne były oznaczone w Pracowni w Homburgu. Zebrane są dane kliniczne dzieci zakwalifikowanych do udziału w projekcie.

Opis najważniejszych osiągnięć

Wyniki statystycznie zostały opracowane i na tej podstawie będą przygotowane prace m.in. praca poglądowa opisująca dotychczasową wiedzę na temat mechanizmów patogenetycznych, prawdopodobnie mających związek w rozwoju NAFLD u pacjentów z cukrzycą typu 1 i otyłością.

Z uwagi na trudny okres związany z pandemią nie udało się opublikować prac. Prace pozostają w opracowaniu.

Wykorzystanie uzyskanych wyników

Grant przygotowany był we współpracy z Kliniką Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD stąd na podstawie wspólnych wyników prac zostały stworzone abstrakty, które ukazały się jako streszczenia w czasopiśmie zagranicznym.:

Więckowski S., Świąder-Leśniak A., Świdarska J., Jańczyk W., Kułaga Z., Szalecki M., Socha P.: Association of anthropometric parameters and body composition with liver steatosis and fibrosis in overweight and obese children

Więckowski S., Świąder-Leśniak A., Świdarska J., Jańczyk W., Szalecki M., Socha P.:

- Is type 1 diabetes mellitus (DM) an independent factor of liver steatosis and fibrosis in children?

- Liver steatosis is not a significant clinical complication of diabetes mellitus type 1 in children,

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Szczegóły 2021 : Vol. 72, Supl. 1, s.1007- 1009

Ponadto zaprezentowano abstract: Więckowski S., Świąder-Leśniak A., Świdarska J., Jańczyk W., Szalecki M., Socha P.: Anthropometric parameters and body composition influence on non-invasive assessment of liver steatosis and fibrosis in overweight and obese children, The 29th European Childhood Obesity Group (ECOG) Annual Meeting, Katowice, 13-16.11.2019 r.

Liczba młodych naukowców biorących udział w realizowaniu badania:

Liczba młodych naukowców biorących udział w badaniu – 6: Jolanta Świdarska, Magdalena Kowalska, Paulina Trościanko, Sebastian Więckowski, Magdalena Grabik, Izabela Soszyńska.