



Osiągnięcia  
naukowe i kliniczne Instytutu  
„Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”





**Osiągnięcia  
naukowe i kliniczne Instytutu  
„Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”**

**RADA NAUKOWA**

prof. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska  
prof. dr hab. n. med. Wiesława Grajkowska  
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak  
prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda  
prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński  
prof. dr hab. n. med. Marcin Roszkowski

**Redaktor naczelny:**  
prof. dr hab. n. med. Piotr Socha

**Redakcja:**  
dr n. med. Piotr Buda  
dr n. med. Łukasz Obrycki  
mgr Bogumiła Dydek  
Bożena Łukomska-Tyll  
mgr Katarzyna Gardzińska

**Projekt okładki:**  
Łukasz Nowak

Copyright © by Wydawnictwo Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 2022.  
ISBN 978-83-960041-4-7 (druk)  
ISBN 978-83-960041-5-4 (ebook)

**Wydawca:**  
Wydawnictwo Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa  
<https://nauka.czd.pl/biblioteka-naukowa/wydawnictwo-ipczd/wydawnictwa-wlasne>

**Skład, łamanie i druk:**  
LUNO Łukasz Nowak

# Spis autorów

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska  
dr n. wet. Joanna Bierła  
dr n. med. Anna Bogdańska  
dr hab. n. med. Grażyna Brzezińska-Rajsyz  
dr n. med. Piotr Buda  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska  
dr n. med. biolog. Elżbieta Ciara  
prof. dr hab. n. med. Bożena Cukrowska  
mgr Agnieszka Czajkowska  
dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska  
dr hab. n. med. Piotr Czubkowski  
dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska  
prof. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska  
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat  
dr n. med. Piotr Gastoł  
mgr Dorota Gągała  
prof. dr hab. n. med. Wiesława Grajkowska  
prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda  
dr hab. n. med. Dariusz Grusfeld  
mgr Iwona Grząbka  
dr hab. n. med. Wojciech Hautz  
dr n. hum. Anna Jakubowska-Winecka  
prof. dr hab. n. med. Irena Jankowska  
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz  
prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński  
dr n. med. Beata Kasztelewicz  
prof. dr hab. n. med. Wanda Kawalec  
prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś  
dr n. med. Maja Klaudel-Dreszler  
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak  
dr n. med. Monika Kowalczyk-Domagala  
prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk  
dr n. med. Zbigniew Kułaga  
dr n. med. Julita Latka – Grot  
mgr Irmina Latko

mgr Anna Lewan  
dr n. med. Patryk Lipiński  
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin  
dr hab. n. med. Agnieszka Madej-Pilarczyk  
prof. dr hab. n. med. Bohdan Maruszewski  
mgr Marlena Młynek  
dr n. med. Anna Niezgoda  
dr n. med. Łukasz Obrycki  
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz  
dr hab. n. med. Małgorzata Pac  
prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska  
dr n. med. Magdalena Pelc  
dr hab. n. med. Barbara Piątosza  
dr n. med. Dorota Piekutowska-Abramczuk  
mgr Mariusz Piotrowicz  
prof. dr hab. n. med. Ewa Pronicka  
dr n. med. Jędrzej Sarnecki  
mgr Anna Siejka  
mgr Magdalena Siuda  
prof. dr hab. n. med. Piotr Socha  
dr n. med. Marek Stefanowicz  
dr hab. n. med. Teresa Stradowska  
dr hab. n. med. Joanna Trubicka  
dr n. med. Anna Turska-Kmieć  
prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska  
dr n. med. Dorota Wicher  
dr n. farm. Aldona Wierzbicka-Rucińska  
lek. Sebastian Więckowski  
lek. Violetta Wojno  
prof. dr hab. n. med. Lidia Ziółkowska  
dr hab. n. med. Małgorzata Żuk

# Spis treści:

Wstęp - Przeszłość, terażniejszość, przyszłość Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” – M. Migdał - dyrektor IPCZD .....	3
Kalendarium .....	7
1. Działalność naukowa i badania kliniczne - M. Piotrowicz, D. Gągała ....	11
2. Nowe technologie i diagnostyka wysokospecjalistyczna .....	25
2.1 Diagnostyka obrazowa - E. Jurkiewicz, J. Sarnecki .....	25
2.2 Pracownia Onkopatologii i Biostruktury Medycznej Zakładu Patomorfologii - W. Grajkowska, J. Trubicka .....	27
2.3 Pracownia Immunologii Zakładu Patomorfologii - B. Cukrowska, J. Bierła .....	30
2.4 Nowe technologie w Zakładzie Genetyki Medycznej - M. Siuda, A. Lewan, M. Młynek, M. Pelc, E. Ciara, K. Chrzanowska .....	34
2.5 Pracownia Hormonów Steroidowych i Zaburzeń Metabolizmu i Pracownia Wad Metabolicznych Zakładu Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej - T. Stradomska, A. Bogdańska, A. Wierzbicka-Rucińska, A. Czajkowska, A. Siejka .....	36
2.6 Diagnostyka immunologiczna w transplantologii i w pierwotnych niedoborach odporności - B. Piątosza .....	45
2.7 Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej – B. Kasztelewicz, K. Dzierżanowska-Fangrat .....	49
3. Transplantologia - R. Grenda, P. Kaliciński, J. Pawłowska, P. Gastoł .....	55
3.1 Program transplantacji nerek .....	55
3.2 Program transplantacji wątroby .....	61
4. Rzadkie choroby .....	67
4.1 Choroby rzadkie w IPCZD - K. Chrzanowska, A. Madej-Pilarczyk, I. Grząbka .....	67
4.2 Genetycznie uwarunkowane choroby rzadkie (ZGM)- E. Ciara, D. Piekutowska-Abramczuk, M. Młynek, D. Wichor, K. Chrzanowska .....	73
4.3 Choroby metaboliczne - E. Pronicka, A. Tylki-Szymańska, P. Lipiński .....	81
4.4 Pierwotne niedobory odporności - M. Pac .....	85
4.5 Padaczki i choroby neurologiczne oraz nerwowo-mięśniowe - K. Kotulska-Józwiak .....	88
4.6 Choroby przewodu pokarmowego - P. Socha, I. Jankowska, J. Pawłowska, G. Oracz, P. Czubkowski, M. Kludel-Dreszler .....	91
4.7 Choroby nowotworowe u dzieci - B. Dembowska-Bagińska .....	100
4.8 Rzadkie choroby w urologii dziecięcej - P. Gastoł .....	105
4.9 Zespoły koordynacyjne ds. leczenia chorób rzadkich i ultraradkich - I. Latko .....	106

5.	Otyłość i choroby cywilizacyjne - Z. Kułaga, M. Litwin, D. Gruszfeld, P. Socha, M. Stefanowicz, V. Wojno, S. Więckowski .....	109
5.1	Populacyjne badania epidemiologiczne otyłości: ogólnopolskie i europejskie .....	109
5.2	Wczesne programowanie żywieniowe w niemowlęctwie (CHOP) ..	110
5.3	Profilaktyka otyłości poprzez promocję zdrowego żywienia i zdrowego stylu życia wśród dzieci w wieku przedszkolnym (ToyBox) oraz kobiet w ciąży i matek karmiących .....	114
5.4	Zintegrowany program leczenia otyłości .....	117
5.5	Bariatryczne leczenie otyłości .....	118
5.6.	Nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny .....	121
6.	Normy i zdrowie publiczne - Z. Kułaga, Ł. Obrycki, M. Litwin, B. Piątosa .....	125
6.1	Normy rozwojowe - antropometryczne, obrazowe i laboratoryjne .....	125
6.2	Zdrowie publiczne .....	129
7.	Inne osiągnięcia .....	135
7.1	Żywienie - J. Książyk, P. Socha .....	135
7.2	Ostra biegunka - J. Książyk .....	137
7.3	Pierwotny niedobór laktazy - J. Książyk .....	138
7.4	Zastosowanie kalorymetrii pośredniej w badaniu spoczynkowego wydatku energetycznego - J. Książyk .....	138
7.5	Nieswoiste zapalenia jelit - J. Kierkuś .....	138
7.6	Pracownia Interwencji Sercowo-Naczyniowych - G. Brzezińska-Rajszyz .....	139
7.7	Choroby układu krążenia - W. Kawalec, L. Ziółkowska, K. Bieganowska, M. Żuk, A. Turska-Kmieć, M. Kowalczyk-Domagala .....	143
7.8	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) - B. Maruszewski .....	161
7.9	Choroba Kawasaki i inne zapalenia naczyń - P. Buda .....	162
7.10	Choroby narządu wzroku - W. Hautz .....	163
7.11	Zdrowie psychiczne a somatyczne - A. Jakubowska-Winecka .....	164
7.12	Optymalizacja diagnostyki i leczenia patologii okresu noworodkowego – A. Dobrzańska, D. Gruszfeld, J. Czech-Kowalska, A. Niezgoda, J. Latka-Grot .....	167
8.	Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia” w obiektywie .....	179



# PRZESZŁOŚĆ, TERAŻNIEJSZOŚĆ, PRZYSZŁOŚĆ INSTYTUTU „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

Marek Migdał

Historia powołania do życia dziecięcego szpitala, mającego upamiętnić tragiczny los dzieci świata – ofiar drugiej wojny światowej, sięga lat 60. XX w. Twórczynią tej inicjatywy była pisarka Ewa Szelburg-Zarembina. 7 lutego 1968 r. Rada Ochrony Pomników Walki i Męczeństwa powołała Społeczny Komitet, który ogłosił w prasie, radiu i telewizji apel wzywający do budowy Pomnika-Szpitala Centrum Zdrowia Dziecka. Koncepcja budowy Pomnika-Szpitala uzyskała powszechne poparcie, dary rzeczowe i pieniądze przekazywały firmy i osoby prywatne. W Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz w wielu krajach europejskich utworzono Społeczne Komitety Budowy Centrum Zdrowia Dziecka. Idea budowy Pomnika-Szpitala uzyskała wsparcie, w tym również finansowe, organizacji międzynarodowych (UNICEF, WHO, Międzynarodowy Czerwony Krzyż), organizacji kościelnych oraz rządów i parlamentów wielu krajów. W wyniku ogłoszonego konkursu architektonicznego, w czerwcu 1970 roku, zaakceptowano projekt przygotowany przez zespół kierowany przez Jacka Bolechowskiego. 3 czerwca 1973 r. w Międzyzlesiu odbyła się uroczystość wmurowania aktu erekcyjnego pod budowę Pomnika-Szpitala. W marcu 1976 r. dyrektorem Centrum Zdrowia Dziecka została prof. Maria Goncerzewicz. Pani Profesor wraz z grupą najbliższych współpracowników (profesorowie: Adam Jelonek, Danuta Dzierżanowska, Zygmunt Kaliciński, Krystyna Kubicka, Roman Michałowicz, Ewa Pronicka, Tomasz Romer, Krystyna Trzebicka-Rowecka, Jerzy Socha, Jarosław Stodulski, Tadeusz Szreter, Czesław Szymkiewicz, Zbigniew Toth, Kamil Wermeński, Lucjan Wiśniewski, Juliusz Wocjan, Bogdan Woźniewicz, Teresa Wyszyńska oraz dr Wojciech Kamiński i dr Zbigniew Sagan), korzystając z istniejących w Stanach Zjednoczonych i krajach europejskich najlepszych modeli opieki nad dzieckiem, opracowali program medyczny dla Centrum Zdrowia Dziecka. Kontynuacji budowy towarzyszyło tworzenie i intensywne szkolenie zespołów poszczególnych oddziałów. Do grona doświadczonych lekarzy i pielęgniarek dołączali absolwenci medycyny, pielęgniarstwa i innych specjalności medycznych. 15 października 1977 r., w obecności prof. Marii Goncerzewicz, przyjęto w części ambulatoryjnej pierwszych pacjentów. Po niespełna 3 latach, 3 czerwca 1979 r. uroczyście otwarto główny budynek szpitala. Po okresie wyposażania, 15 stycznia 1980 r. przyjęto pierwszego pacjenta do szpitala. Centrum Zdrowia Dziecka od pierwszych dni funkcjonowania obejmowało swoją działalnością leczniczą pacjentów z całego kraju, a także dzieci spoza jego granic. Pełniło funkcję wieloprofilowego, wyskospecjalistycznego szpitala dziecięcego, ośrodka naukowo-badawczego i szkoleniowego zapewniającego najnowocześniejsze metody diagnostyki i leczenia dzieci z wszystkich grup wiekowych – od urodzenia do 18 lat. Prof. Maria Goncerzewicz kierowała Centrum Zdrowia Dziecka przez 14 lat, do października 1990 r. Kolejne osoby zajmujące to stanowisko to prof. Paweł Januszewicz, prof. Janusz Książyk, dr Maciej Piróg, prof. Małgorzata Syczewska oraz dr Marek Migdał.

19 grudnia 1995 r. na mocy rozporządzenia Rady Ministrów RP Centrum Zdrowia Dziecka uzyskało status prawny jednostki badawczo-rozwojowej i nazwę Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Od tej daty placówka pełni podwójną funkcję: instytutu badawczego podległego bezpośrednio Ministerstwu Zdrowia oraz wyskospecjalistycznego szpitala.

Obecnie IPCZD jest jednym z największych szpitali pediatricznych w Polsce i Europie, w którym rocznie diagnozowanych i leczonych jest blisko ćwierć miliona dzieci. Zakres działalności leczniczej pokrywa pełne spektrum pediatrii z wyłączeniem ortopedii i hematologii. Cały kompleks to 29 budynków zajmujących powierzchnię 73 tysięcy metrów kwadratowych. Mieści się w nich 26 klinik/oddziałów, 30 poradni specjalistycznych, 12 zakładów i laboratoriów diagnostycznych. Obecnie w IPCZD pracuje blisko 2300 osób.

Do najbardziej istotnych i unikatowych w skali kraju należą programy transplantacji, onkologii, neurologii, neurochirurgii oraz kardiologii i kardiochirurgii.

IPCZD jest jedynym w kraju i jednym z największych w Europie ośrodków pediatricznych prowadzących kompleksową diagnostykę i leczenie zarówno ostrej, jak i przewlekłej niewydolności wątroby, łącznie ze stosowaniem leczenia pomostowego (MARS) i przeszczepieniem wątroby. Pierwsze udane przeszczepienie wątroby w Polsce wykonano właśnie w IPCZD w roku 1990. Od tego czasu do sierpnia 2022 r. wykonano 879 transplantacji tego narządu, w tym 441 przeszczepień rodzinnych.

IPCZD jest również jedynym ośrodkiem w Polsce dysponującym wszystkimi metodami leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności nerek u dzieci, w tym przeszczepienia nerek. Od 1984 r. do sierpnia 2022 r. wykonano 1081 przeszczepień nerek, w tym 155 transplantacji rodzinnych. 19 listopada 2019 r. odbyło się spotkanie pierwszego i tysięcznego pacjenta po przeszczepieniu nerki. IPCZD jest również jednym z największych ośrodków onkologicznych w Polsce przyjmującym rocznie ok. 220 pacjentów z nowym rozpoznaniem guza litego, dysponującym pełnymi możliwościami diagnostyki (w tym cyfrowy PET-CT w nowo otwartej pracowni IPCZD). Instytut zapewnia kompleksowe leczenie onkologiczne obejmujące chemioterapię oraz leczenie operacyjne, w tym przeszczepienie wątroby w pierwotnych guzach tego narządu. Jesteśmy jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym w 2015 r. wprowadzono nowoczesne leczenie siatkówczaka, stosując selektywną dotętniczą chemioterapię. Od tego czasu wykonano ponad 400 takich zabiegów.

W IPCZD po raz pierwszy wdrożono i rozwijano leczenie neurochirurgiczne padaczki lekoopornej u dzieci. Wykonano ponad 500 takich zabiegów.

W Instytucie wykonuje się najszerszy zakres zabiegów u dzieci z wrodzonymi i nabytymi patologiami serca i naczyń, a ostatnio również z malformacjami limfatycznymi.

Instytut specjalizuje się w diagnostyce i nowoczesnym leczeniu chorób rzadkich oraz wad wrodzonych, w tym rdzeniowego zaniku mięśni, chorób metabolicznych, złożonych wad serca i układu naczyniowego, układu moczowopłciowego, przewodu pokarmowego.

IPCZD jako jednostka badawcza posiadająca kategorię naukową „A” uczestniczy w wielu projektach badawczych, zarówno krajowych, jak i zagranicznych. Aktualnie w IPCZD realizowanych jest 26 grantów zewnętrznych, w tym 16 projektów z wykorzystaniem źródeł krajowych (NCN, NCBiR, MZ i ABM) oraz 10 w ramach programów międzynarodowych (Horyzont 2020, Trzeci Program Zdrowia Unii Europejskiej na lata 2014–2020, Czwarty Program Zdrowia Unii Europejskiej na lata 2021–2027). W IPCZD prowadzone są również granty finansowane z dotacji podmiotowej przyznanej przez ministra edukacji i nauki na utrzymanie potencjału badawczego, wylaniane w wewnętrznym trybie konkursowym. Aktualnie IPCZD realizuje 59 takich projektów, w tym: 9 statutowych

zadań badawczych, 21 grantów wewnętrznych, 16 zadań młodego badacza oraz 13 „grantów na grant”.

IPCZD zatrudnia 100 pracowników naukowych. W latach 2017–2021 liczba opublikowanych prac naukowych wyniosła 1397 (prace pełne, 70 335 punktów MNiSW), w tym 817 z IF (całkowity IF 3699.814) oraz 458 monografii naukowych z rozdziałami.

W lipcu 2021 r. w IPCZD zostało otwarte pierwsze w Polsce Centrum Wsparcia Badań Klinicznych w ramach konkursu ogłoszonego przez Agencję Badań Medycznych. Jednostka ta wspiera realizację zarówno komercyjnych, jak i niekomercyjnych badań klinicznych, których aktualnie w Instytucie jest 86. Ponadto IPCZD prowadzi 8 grantów w ramach ABM oraz należy do 7 Europejskich Sieci Referencyjnych.

IPCZD jest aktywnym ośrodkiem kształcenia przed- i podyplomowego. W IPCZD rocznie odbywa praktyki studenckie około tysiąca studentów z uczelni z całego kraju. W Instytucie kształcą się studenci medycyny z Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego oraz Uczelni Łazarskiego oraz studenci innych kierunków z Akademii Wychowania Fizycznego, Wyższej Szkoły Rehabilitacji, Akademii Pedagogiki Specjalnej, Uniwersytetu Warszawskiego, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego.

Szkolenie podyplomowe dotyczy prowadzenia szkolenia ponad 160 lekarzy rezydentów, a także organizacji kursów, konferencji, wydawania monografii i podręczników. Od 2021 r. w IPCZD działa 5 katedr Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.

IPCZD regularnie otrzymuje za swoją działalność nagrody oraz wyróżnienia. Jesteśmy dumni, że nie dotyczą one tylko osiągnięć klinicznych, naukowych czy organizacyjnych, ale są również związane z poprawą komfortu leczonych pacjentów. Instytut został wymieniony w rankingu tygodnika POLITYKA jako Szpital Przyszłości, który poprzez wprowadzanie innowacyjnych rozwiązań zwiększa komfort leczenia oraz zmniejsza poziom stresu u dzieci i ich opiekunów. Rozwiązania te obejmują wprowadzenie unikatowego systemu oznakowania budynków (Pieszne Metro obejmujące 8 linii, 26 stacji), ale także projekty Bajkowa Strefa Wind czy Autem na Blok. Instytut został także laureatem konkursu „Dziecięcy Szpital Przyszłości” w kategorii Blżej Domu za prowadzony program „Żywienie pozajelitowe i dojelitowe w warunkach domowych”.

IPCZD ze względu na prowadzoną działalność kliniczną, naukową oraz organizacyjną został zaproszony do udziału w sieci europejskich szpitali pediatrycznych i od roku 2019 jest członkiem ECHO (European Children's Hospital Organisation).

Intensywny program rewitalizacji IPCZD prowadzony w ostatnich latach, jak też zaplanowany na kolejne lata (do 2026 r.), nie byłby możliwy bez pozyskania dotacji celowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia, Funduszy Europejskich, Funduszu Medycznego oraz środków Funduszu Ochrony Środowiska, ale również ofiarności wspierających IPCZD fundacji. Tylko w 2021 r. wartość środków trwałych IPCZD zwiększyła się o blisko 114 milionów złotych, w tym przeszło 47 milionów przekazanych w formie darów.

Plany na najbliższą przyszłość obejmują wykończenie i wyposażenie Centrum Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Centrum Onkologii ze środków Funduszu Medycznego w nowo powstającym budynku, którego obecny etap budowy jest

finansowany przez Fundację TVN. Na lata 2023–2026 zaplanowane są generalne remonty oddziałów i poradni zlokalizowanych w Ośrodku Rehabilitacji, których finansowanie będzie zapewnione ze środków Funduszu Medycznego.

Wierzymy, że w przyszłości będziemy kontynuowali działania mające zapewnić, że misja IPCZD, jaką jest „leczenie i opieka na najwyższym poziomie dzięki zrozumieniu potrzeb Pacjenta i jego rodziny”, będzie w pełni realizowana.

Dr n. med. Marek Migdał

  
Dyrektor Instytutu  
„Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

# KALENDARIUM

- **1971 r.** – warszawskie środowisko Synów Pułku inicjuje powstanie Banku Krwi „Centrum”.
- **31 maja 1977 r.** – zakończenie I etapu budowy. Do użytku oddano 3 pawilony (A, B, C), w których znajdowały się m.in. zespół poradnictwa, pracownie onkologiczne czy magazyny/pomieszczenia techniczne.
- **15 października 1977 r.** – w obecności dyrektora prof. Marii Goncerzewicz powitano uroczysto pierwsze 40 pacjentów. W przychodni specjalistycznej CZD jako pierwsza pojawiła się 5-letnia dziewczynka chora na ciężki zespół nerczycowy. W ciągu pierwszych 5 lat działalności w Centrum Zdrowia Dziecka przyjęto 144 808 dzieci. Centrum od pierwszych dni funkcjonowania obejmowało swoją działalnością cały kraj, przyjmując również dzieci spoza jego granic, oraz pełniło funkcję wysoko-specjalistycznego szpitala dziecięcego, ośrodka naukowo-badawczego i szkoleniowego.
- **15 października 1977 r.** – pracę rozpoczyna Dział Diagnostyczny.
- **30 grudnia 1979 r.** – zakończenie drugiego etapu budowy. Do użytku oddano m.in. 6 pawilonów, w tym m.in. 11-piętrowy budynek, w którym powstały oddziały szpitalne.
- **15 stycznia 1980 r.** – przyjęcie pierwszego pacjenta, 6-letniego chłopca, z wrodzoną wadą przewodu pokarmowego i zespołem złego wchłaniania.
- **1980 r.** – uruchomienie wszystkich oddziałów szpitalnych. W tymże roku, również na bloku operacyjnym, pierwszy duży zabieg przeprowadził zespół neurochirurgów pod kierownictwem prof. Juliusza Wocjana – niekwestionowanego twórcy neurochirurgii dziecięcej w Polsce.
- **8 czerwca 1984 r.** – pierwsze przeszczepienie nerki w CZD.
- **1 kwietnia 1985 r.** – rozpoczęcie działalności Ośrodka Rehabilitacji.
- **30 lipca 1986 r.** – do tego momentu Dział Diagnostyczny wykonał ogółem 5 820 000 badań w 6 zakładach i 11 pracowniach. Do 30 sierpnia 1986 r. leczono w szpitalu 60 840 dzieci, udzielono 894 400 porad lekarskich.
- **1 marca 1990 r.** – przeprowadzenie pierwszego w Polsce udanego przeszczepienia wątroby przez prof. Piotra Kalicińskiego w Centrum Zdrowia Dziecka.
- **1991 r.** – zakończenie trzeciego etapu budowy. Do użytku oddano m.in. pawilony rehabilitacji RA, RB, RC, RD, RE, budynek krytej pływalni wraz ze stacją uzdatniania wody, 9 łączników i hotele dla pielęgniarek.
- **19 grudnia 1995 r.** – Centrum Zdrowia Dziecka uzyskało status prawny jednostki badawczo-rozwojowej i nazwę Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” na mocy rozporządzenia Rady Ministrów RP.
- **12 października 1999 r.** – przeprowadzenie pierwszego w Polsce przeszczepienia wątroby od żywego dawcy (przeszczep rodzinny) przez prof. P. Kalicińskiego i prof. Y. Revillona w Centrum Zdrowia Dziecka.

- **18 marca 2000 r.** – pierwszy w Polsce skojarzony przeszczep wątroby i nerki.
- **30 marca 2001 r.** – przeprowadzono jednoczasowy przeszczep wątroby, jelita cienkiego, dwunastnicy i trzustki. Był to jednocześnie pierwszy przeszczep jelita w kraju.
- **29 listopada 2012 r.** – przeprowadzono przez zespół prof. Bohdana Maruszewskiego z Kliniki Kardiochirurgii IPCZD pierwszej w Polsce operacji wszczepienia wspomaganie lewej komory z pozostawieniem własnego serca u dziecka.
- **30 marca 2015 r.** – lekarze z IPCZD jako pierwsi w Polsce przeprowadzili zabieg dotętniczego podania chemioterapeutyku w leczeniu złośliwego nowotworu oka – siatkówczaka.
- **24 czerwca 2015 r.** – uroczyste otwarcie nowego bloku operacyjnego i lądowiska, które odgrywa ogromną rolę podczas ratowania zdrowia i życia dzieci wymagających natychmiastowej interwencji medycznej. 4 sierpnia wylądował na nim pierwszy śmigłowiec.
- **19 kwietnia 2016 r.** – otwarcie zmodernizowanej i rozbudowanej Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, która jednocześnie stała się największym tego typu ośrodkiem w Polsce.
- **23 marca 2016 r.** – uroczyste otwarcie Dziecięcego Centrum Transplantacji w IPCZD.
- **14 lutego 2017 r.** – uroczyste otwarcie Pracowni Spiroergometrii.
- **11 kwietnia 2019 r.** – światowej sławy skrzypaczka Patrycja Piekutowska zostaje mianowana pierwszym ambasadorem IPCZD.
- **19 czerwca 2020 r.** – otwarcie zmodernizowanego Zakładu Diagnostyki Obrazowej. Kompleksowa rewitalizacja ZDO została doceniona przez firmę Siemens Healthineers, która zdecydowała o przyznaniu zakładowi statusu Ośrodka Referencyjnego.
- **27 listopada 2020 r.** – podpisanie listu intencyjnego dotyczącego budowy Centrum Psychiatrii i Onkologii dla dzieci i młodzieży pomiędzy IPCZD a Fundacją TVN.
- **18 lutego 2021 r.** – uroczyste otwarcie strefy wind w IPCZD, czyli dwóch dodatkowych wind z klatką schodową przeznaczonych dla personelu i pacjentów jadących na blok operacyjny.
- **12 maja 2021 r.** – otwarcie Centrum Chorób Rzadkich im. Fundacji Polsat.
- **27 lipca 2021 r.** – otwarcie pierwszego w Polsce Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych.
- **18 grudnia 2021 r.** – otwarcie holu rejestracji do Poradni Specjalistycznych.
- **31 stycznia 2022 r.** – otwarcie Środowiskowego Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży.
- **10 czerwca 2022 r.** – otwarcie Nowej Pracowni PET-CT w Zakładzie Medycyny Nuklearnej.

## DYREKTORZY



Prof. dr hab. n. med.  
**Maria Goncerzewicz**  
16.03.1976 – 30.09.1990 r.



Prof. dr hab. n. med.  
**Paweł Januszewicz**  
01.10.1990 – 31.12.1995 r.  
p.o. 01.01.1996 – 30.06.1996 r.  
01.07.1996 – 30.06.2001 r.  
p.o. 01.07.2001 – 27.08.2001 r.



Prof. dr hab. n. med.  
**Janusz Książyk**  
28.08.2001 – 12.11.2001 r.  
25.06.2012 – 06.02.2013 r.



Dr n. med.  
**Maciej Piróg**  
Kierownik: 13.11.2001 – 12.05.2002 r.  
13.05.2002 – 12.05.2012 r.



Prof. dr hab. n. med.  
**Małgorzata Syczewska**  
Kierownik - 06.02.2013 – 05.08.2013 r.  
p.o. 06.08.2013 – 19.05.2014 r.  
20.05.2014 – 04.12.2018 r.



Dr n. med.  
**Marek Migdał**  
04.12.2018 r. - obecnie





# I. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA IPCZD I BADANIA KLINICZNE

Mariusz Piotrowicz, Dorota Gągała

IPCZD prowadzi działalność naukową od początku swego powstania, tj. od 1977 r. Na mocy rozporządzenia Rady Ministrów RP z dn. 19 grudnia 1995 r. uzyskał status prawny jednostki badawczo-rozwojowej i istniejącą nazwę Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Od 2010 r. jest instytutem badawczym. Jako instytucja naukowa działająca w systemie szkolnictwa wyższego i nauki jest ważnym ośrodkiem naukowym zarówno na arenie międzynarodowej, jak i krajowej w dyscyplinie nauk medycznych. Specjalizuje się w pediatrii i jest silnym ośrodkiem działającym w tym obszarze na rzecz polskich dzieci. Należy pamiętać przede wszystkim ideę powstania Centrum Zdrowia Dziecka, parafrazując słowa pisarki Ewy Szelburg-Zarembiny, aby „świadczenie o bohaterstwie i cierpieniu dzieci w czasie II wojny światowej nie było tylko cząstką małą ogólnej narodowej czci, lecz należy im się wyraz pamięci trwałej, osobny, wyłączny”.

Ta idea się spełniła i upamiętniono dzieci z całego świata, w tym dzieci polskie, które cierpiały i ginęły podczas drugiej wojny światowej. Nasz Instytut jako „żywy pomnik” realizuje tę misję, prowadząc badania naukowe, dając szanse chorym dzieciom na powrót do lepszego zdrowia i komfortu życia.

Warto przytoczyć słowa pierwszej dyrektor IPCZD, prof. Marii Goncerzewicz wypowiedziane podczas obchodów jubileuszu 25-lecia: „prowadzone prace naukowo-badawcze złożyły się na poważny dorobek naukowy Instytutu – wysoko ceniony w kraju i za granicą”. Słowa te są aktualne również dziś, po 45 latach działalności Instytutu. Obecna pozycja na arenie zarówno krajowej, jak i międzynarodowej jest sukcesem opartym przede wszystkim na pracy kilku pokoleń pracowników naukowych, którzy od lat rozwiązują trudne zadania medyczne. Niezwykle cenne jest wsparcie zespołów, które zarządzają projektami badawczymi i je rozliczają, a także prowadzą działalność związaną z informacją naukową. Liczące się w świecie medycznym osiągnięcia naukowe IPCZD są efektem samodzielnych – lub częściej wspólnych – badań naukowych prowadzonych z ośrodkami z Europy i Ameryki. Na przestrzeni lat badania naukowe w IPCZD finansowano z różnych źródeł – w pierwszym okresie były to granty Komitetu Badań Naukowych i Programów Ramowych Unii Europejskiej, po współcześnie dostępne źródła finansowania, w tym z Komisji Europejskiej, Narodowego Centrum Nauki czy Agencji Badań Medycznych.

## Działalność naukowa

IPCZD od lat bierze udział w wielu inicjatywach badawczych ogólnopolskich oraz międzynarodowych, rozwiązując lub przyczyniając się do rozwiązania problemów medycznych. Badania naukowe przeprowadzane są głównie na odpowiednio dobranych grupach pacjentów leczonych przez wybitnych polskich ekspertów (są to dobrze wyselekcjonowane, liczne grupy chorych dotkniętych chorobami o dużym znaczeniu społecznym i klinicznym, pochodzących z całego kraju, w tym dzieci z chorobami rzadkimi). Poniżej prezentujemy kilka wybranych projektów, które realizowane były w różnych okresach w historii Instytutu, ale pokazują zakres działalności również w ramach współpracy międzynarodowej.

## PERFECT

Przykładem takiej inicjatywy może być projekt pt. „Pediatriczne Centrum Badawcze – Efektywność Leczenia Dzieci” (akronim PERFECT), finansowany w ramach 5. Ramowego Programu Badań i Rozwoju Komisji Europejskiej, realizowany w latach 2003–2005.

Przyznanie w 2002 r. grantu badawczego w ramach konkursu na tzw. centra doskonałości w krajach kandydujących do Unii Europejskiej było równoznaczne z nominacją naszego Instytutu i szpitala jako Centrum Doskonałości w pediatrii. Instytut był jedynym ogólnokrajowym szpitalem pediatricznym, który uzyskał takie finansowanie w ramach konkursu. W przygotowanie i realizację projektu zaangażowane były zespoły naukowe sześciu klinik i oddziałów Instytutu (genetyka, metabolizm, immunologia, kardiologia, gastrologia i onkologia) oraz inne ośrodki organizacyjne (dział nauki, dział administracyjno-finansowy, endokrynologia, diagnostyka laboratoryjna, intensywne terapia, patologia, rehabilitacja, psychologia, zdrowie publiczne i inne).

Głównymi celami projektu były:

- poprawa integracji środowiska naukowego Instytutu z europejskimi ośrodkami akademickimi działającymi w ramach tzw. Europejskiej Przestrzeni Badawczej (ERA) i zajmującymi się diagnostyką oraz leczeniem rzadkich chorób u dzieci;
- wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i leczniczych stwarzających warunki do prowadzenia wspólnych europejskich zadań badawczych, baz danych i sieci;
- poprawa edukacji młodych badaczy i upowszechnienie wiedzy o rzadkich chorobach w społeczeństwie;
- zapoczątkowanie współpracy naukowej z ośrodkami pediatricznymi Europy Środkowej i Wschodniej w zakresie badań nad rzadkimi chorobami u dzieci.

Działania w ramach projektu PERFECT objęły 131 zaproszeń do IPCZD naukowców i ekspertów europejskich, którzy wizytowali Instytut, konsultowali pacjentów, wygłaszali wykłady, obradowali nad wspólnymi publikacjami naukowymi i projektami badawczymi.

Równocześnie pracownicy Instytutu odbyli 117 wizyt, treningów i misji w najlepszych europejskich ośrodkach pediatricznych. Szczególnie trwałe kontakty nawiązano z uniwersytetami w Aarhus (Dania), w Nijmegen i Amsterdamie (Holandia), w Londynie i Sheffield (Wielka Brytania), w Leuven (Belgia), w Pradze (Czechy) i w Paryżu (Francja).

Zorganizowano:

- 18 warsztatów, konferencji, sympozjów szkoleniowych i naukowych na tematy związane z rzadkimi chorobami u dzieci, z wykładowym językiem angielskim,
- 30 innych posiedzeń, w których uczestniczyło ponad 1500 osób.

Materiały z konferencji i wykładów (ponad 70 różnych publikacji) wydawane były w materiałach zjazdowych, czasopismach naukowych (w tym „Standardach Medycznych”), jako odrębne broszury (np. „Szczepienia u dzieci”) oraz podręczniki (pierwsze polskie wydanie *Vademecum Metabolicum*).

Działania w celu upowszechnienia w społeczeństwie wiedzy o rzadkich chorobach u dzieci polegały na publikacjach prasowych o projekcie PERFECT oraz czynnym uczestnictwie Instytutu w Festiwalu Nauki Polskiej.

Nawiązane zostały systematyczne i obiecujące kontakty zawodowe i naukowe w dziedzinie genetyki, metabolizmu, kardiologii i gastroenterologii z akademickimi ośrodkami pediatrycznymi na Litwie, Łotwie, w Estonii, Czechach i na Ukrainie.

## EPISTOP

Instytut jest koordynatorem niektórych projektów europejskich. Tak było w przypadku projektu o akronimie EPISTOP, który realizowano w latach 2013–2019 w ramach 7. Programu Ramowego Unii Europejskiej. Powierzenie Instytutowi roli koordynatora jest podkreśleniem jego wysokiego potencjału badawczego i organizacyjnego. Celem projektu EPISTOP znanego pod nazwą „Długoterminowe, prospektywne badanie oceniające kliniczne i molekularne biomarkery epileptogenezy w modelu padaczki genetycznie uwarunkowanej – stwardnieniu guzowatym” było zbadanie czynników ryzyka i biomarkerów padaczki oraz rozpoznanie potencjalnych nowych celów terapeutycznych służących zatrzymaniu lub zmodyfikowaniu procesu epileptogenezy u ludzi.

EPISTOP był pierwszym wieloośrodkowym randomizowanym badaniem porównującym skuteczność prewencyjnego i standardowego leczenia przeciwpadaczkowego u dzieci ze stwardnieniem guzowatym (SG). Dzieci były monitorowane za pomocą EEG. Leczenie wigabatryną włączano u nich konwencjonalnie po napadach padaczki albo prewencyjnie po zaobserwowaniu zmian padaczkowych w EEG.

W trakcie realizacji projektu EPISTOP wprowadzono nowatorską metodę leczenia prewencyjnego padaczki w stwardnieniu guzowatym. Leczenie to powodowało zmniejszenie ryzyka i ciężkości padaczki oraz wpływało korzystnie na rozwój psychoruchowy dzieci. Metoda zmieniła praktykę kliniczną w wielu krajach świata.

W ramach projektu wykazano, że u niemowląt z SG, u których w pierwszym (wykonanym prenatalnie lub w pierwszych trzech miesiącach po urodzeniu) badaniu MR mózgu widoczne są guzy korowe, ryzyko rozwoju padaczki w pierwszym roku życia przekracza 90%. Co oznacza, że wykorzystanie tego biomarkera umożliwiłoby niemal pewną identyfikację pacjentów z SG i padaczką przed napadami klinicznymi.

W celu formalnego zarejestrowania nowego wskazania prowadzone są niekomercyjne badania kliniczne finansowane przez Agencję Badań Medycznych (projekty VIRAP i RARE TS).

Należy podkreślić, że był to największy międzynarodowy projekt medyczny koordynowany przez polski ośrodek.

Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Głowacka-Walas J, **Borkowska J**, **Sadowski K**, **Domańska-Pakiela D.**, Moavero R., Hertzberg C., Hulshof H., Scholl T., *EPISTOP Investigators* (2021). Prevention of epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial, „Annals of Neurology”, 89(2), 304–314, <https://doi.org/10.1002/ana.25956>

Lata 2021–2022

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” jako instytut badawczy posiada kategorię A (do lipca 2022 r. kat. A+). Kategorie nadane są przez resort nauki i świadczą o najwyższej jakości działalności naukowej IPCZD. Jest to zasługa dużego zaangażowania i dorobku zawodowego pracowników naukowych.

W Instytucie zatrudnionych jest średniorocznie ok. 100 pracowników naukowych. Na dzień 31.12.2021 r. zatrudnionych było 98 pracowników naukowych, w tym na stanowiskach profesora i profesora Instytutu (38 osób), adiunkta (30 osób) oraz asystenta naukowego (30 osób). Obok pracowników naukowych w Instytucie zatrudnionych jest 4 pracowników badawczo-technicznych.

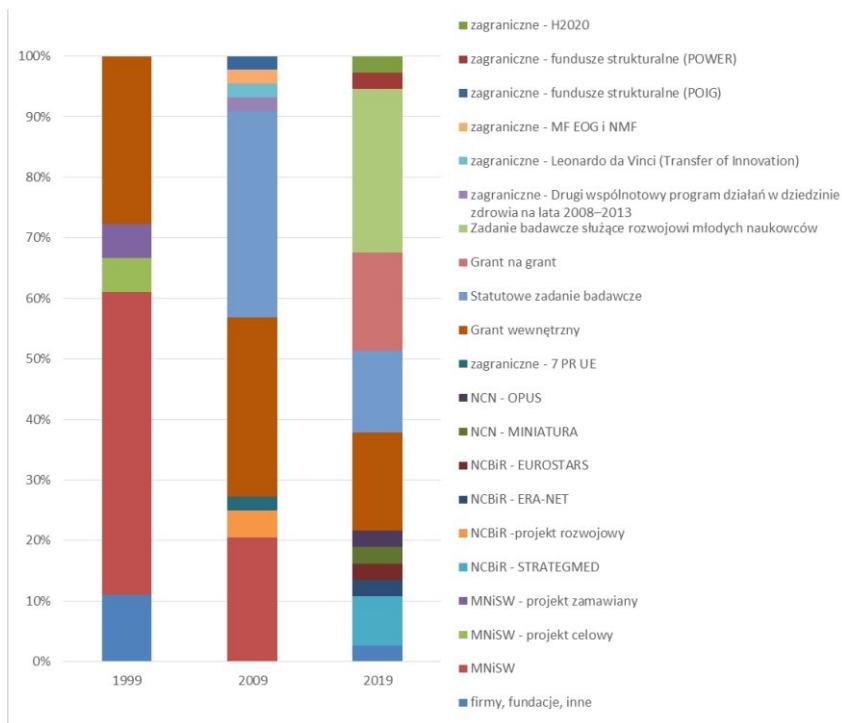
Bezpośrednim i cennym wsparciem pracowników naukowych jest zespół specjalistów zatrudnionych w pionie nauki. Należy tu wymienić: Dział Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą wraz z Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych, Sekcję Szkoleń, Bibliotekę i Informację Naukową oraz Zakład Zdrowia Publicznego.

W 2021 r. w IPCZD realizowano 28 grantów finansowanych ze środków zewnętrznych. Z wykorzystaniem źródeł krajowych (Narodowe Centrum Nauki, Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, Ministerstwo Zdrowia i Agencja Badań Medycznych) Instytut realizował 18 grantów.

Prowadzono także prace w ramach 10 programów międzynarodowych, w których IPCZD jest partnerem, w tym m. in. w projekcie c4c (Program Horyzont2020), EJP RD (Program Horyzont2020), MERITA (Trzeci Program Zdrowia Unii Europejskiej na lata 2014–2020) i PETER (Trzeci Program Zdrowia Unii Europejskiej na lata 2014–2020).

Instytut od lat przeznacza środki finansowe pochodzące z dotacji, a obecnie z subwencji ministra odpowiedzialnego za naukę w Polsce na projekty wewnętrzne. Ogłaszane są konkursy dla pracowników Instytutu, którzy chcą wykonać badania pilotażowe przed przygotowaniem wniosku o grant instytucji zewnętrznej oraz dla kadry rozpoczynającej działalność badawczą w medycynie. W 2021 r. prowadzono 33 granty wewnętrzne, 17 statutowych zadań badawczych oraz 37 projektów służących rozwojowi młodych naukowców, finansowanych w wewnętrznym trybie konkursowym z subwencji ministra edukacji i nauki.

Warto zwrócić uwagę na zmianę liczby i różnorodność źródeł finansowania projektów naukowych na przestrzeni lat. Na ryc. 1 przedstawiono zestawienie źródeł projektów realizowanych w Instytucie w latach 1999, 2009 i 2019. Zestawienie pokazuje znaczące zwiększenie liczby źródeł finansowania działalności naukowej. Jest to wyzwanie zarówno dla pracowników naukowych, jak i pracowników ich wspierających, którzy aplikują o środki finansowe ze zwiększającej się liczby różnych źródeł finansowania grantów naukowych, z różnymi zasadami wydatkowania środków, wytycznymi, jak określić cele, wskaźniki, budżet czy produkty projektów naukowych.



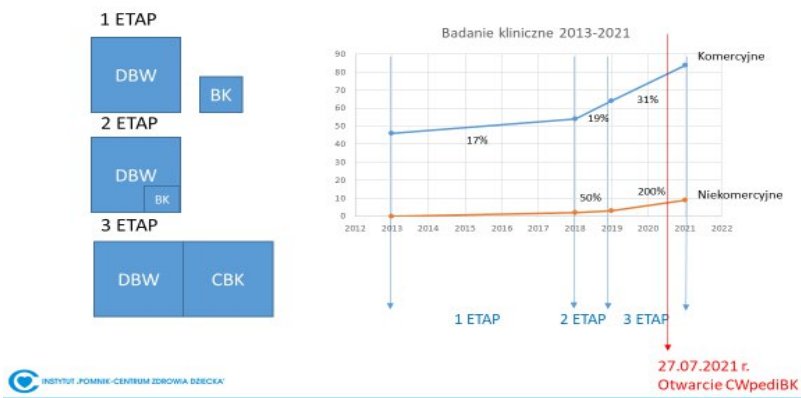
Ryc. 1. Projekty rozpoczęte w IPCZD w latach 1999–2009–2019 – struktura źródeł finansowania w %

IPCZD realizuje również działalność szkoleniową, w tym poprzez współpracę z uczelniami (Uczelnia Łazarskiego i Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego) oraz poprzez projekty szkoleniowe: PO WER – KID i PO WER – SIMVID finansowane ze środków UE, których celem jest zwiększenie liczby lekarzy przeszkolonych w zakresie dziecięcej kardiologii interwencyjnej oraz chirurgii małoinwazyjnej.

### Badania kliniczne

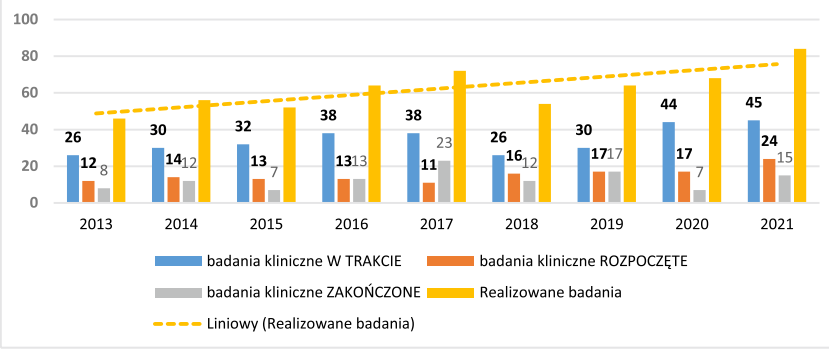
Jednym z obszarów działalności naukowej IPCZD jest prowadzenie badań klinicznych. Od wielu lat IPCZD posiadał w swych strukturach jednostki administracyjne wspierające zarządzanie badaniami klinicznymi i zespół badawczy, najpierw w Dziale Certyfikacji i Badań, potem w Dziale Sprzedaży i Marketingu oraz jako samodzielne stanowisko do obsługi badań klinicznych podlegające bezpośrednio dyrektorowi Instytutu. W styczniu 2019 r. włączono je do Działu Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą i stworzono zespół ds. obsługi badań klinicznych. Działania te wskazują na wysoką świadomość zarządu Instytutu o istotności roli, jaką pełni komórka administracyjna wspierająca zespół badawczy prowadzący badania kliniczne. Dzięki tej współpracy podkreślono naukową istotę badań klinicznych, co ułatwiło przygotowanie pierwszych badań akademickich przez zespoły IPCZD. Dzięki takim działaniom uzyskano efekt synergii działań w obszarze naukowym i klinicznym. W styczniu

2021 r. IPCZD rozpoczął realizację grantu finansowanego przez Agencję Badań Klinicznych w ramach pierwszego konkursu na Centra Wsparcia Badań Klinicznych (CWBK). W ciągu 7 miesięcy powstało w Instytucie Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych (CWpediBK), którego oficjalne otwarcie nastąpiło w lipcu 2021 r. Zależność pomiędzy strukturą organizacyjną, a liczbą realizowanych badań ilustruje Rycina 2.



Ryc. 2. Etapy zarządzania badaniami klinicznymi; opracowanie własne

W IPCZD w 2021 r. realizowano 84 badania kliniczne, z czego 24 rozpoczęto, 45 było kontynuowanych z lat ubiegłych, a 15 zakończono. Statystyki pokazują, że liczba rozpoczynanych badań klinicznych w IPCZD utrzymuje stały rosnący trend kilkunastu badań rozpoczynanych w każdym roku. W 2021 r. liczba nowych badań klinicznych wzrosła o 30% w stosunku do roku poprzedniego i osiągnęła najwyższy dotychczas poziom 24 badań.



Ryc. 3. Badania kliniczne w latach 2013–2021, stan na 31.12.2021 r.

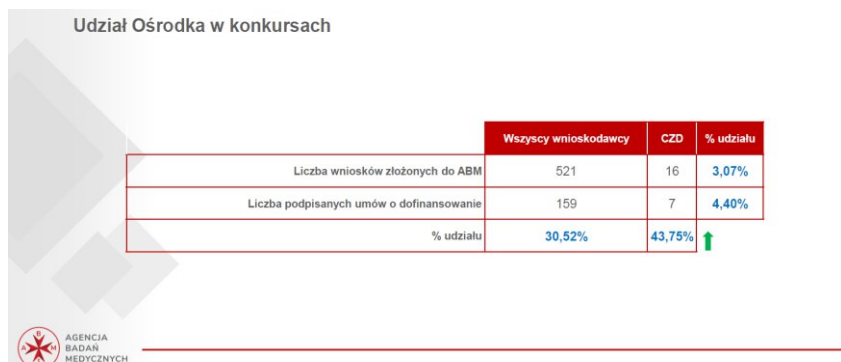
W 2021 r. ponad 50% badań klinicznych realizowano w dwóch klinikach:

- w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii (24 badania), z czego 50% udziału stanowiła Poradnia Transplantacji i Chorób,
- w Klinice Neurologii i Epileptologii (11 badań).

Od momentu rozpoczęcia działalności Agencji Badań Medycznych i ogłoszenia pierwszego konkursu na projekty niekomercyjnych badań klinicznych IPCZD uzyskał finansowanie 6 projektów:

1. Randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby, oceniające skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo leczenia wigabatryną w stosunku do leczenia rapamycyną jako terapii zapobiegawczej u niemowląt ze stwardnieniem guzowatym – VIRAP (1.04.2020–31.03.2026).
2. Zastosowanie terapii celowanej u dzieci od 3 do 18 roku życia z rozpoznaniem rozlanego naciekającego glejaka mostu (*diffuse intrinsic pontine glioma* – DIPG) w oparciu o wyniki badań genetycznych DIPGen (4.01.2021–31.12.2026).
3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenozą 1b EMPATiA (1.10.2020–31.03.2025).
4. Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rapamycyny w lekoopornej padaczce związanej ze stwardnieniem guzowatym Ra-RE TS (1.07.2021–30.06.2027).
5. Otwarte randomizowane badanie kliniczne II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność rapamycyny w leczeniu rzadkich i ultraradkich chorób ośrodkowego układu nerwowego związanych z aktywacją szlaku mTOR u dzieci BraimTOR (1.09.2021–31.08.2027).
6. Ocena skuteczności stosowania ambroksolu (ABX) u polskich pacjentów z chorobą Gauchera, w tym postacią neuronopatyczną (GD typu III, GD3) wynikającą z homozygotycznej mutacji c.1448T>C (p.Leu483Pro) w genie GBA oraz z postaciami GD związanymi z nosicielstwem innych wariantów GBA, na podstawie obrazu klinicznego i analiz multiomicznych AxGD (1.09.2021–30.06.2023).

Łącznie z projektem CWpediBK Instytut uzyskał dofinansowanie na 7 projektów ze wskaźnikiem efektywności 43,75% (średnia dla wszystkich złożonych projektów – 30,52%), co stanowi 4,40% wszystkich złożonych wniosków (średnia 3,07%).



Ryc. 4. Raport z przeglądu projektów, ABM, 29.06.2022 r.

Przez pierwszy rok działalności CWpediBK udostępniło już swoje pomieszczenia dla 8 projektów, gdzie przeprowadzono 222 wizyty uczestników badań. W gabinetach CWpediBK realizowane są badania kliniczne oraz badania naukowe dotyczące otępienia wśród dzieci.

Do dyspozycji badaczy i uczestników badań klinicznych są trzy gabinety w pełni wyposażone w podstawowy sprzęt ambulatoryjny, dostępne w terminach i godzinach dogodnych dla badaczy i pacjentów badania, recepcja, poczekalnia odpowiadająca potrzebom dzieci w różnym wieku. Wejścia i pomieszczenia dostosowane są dla osób niepełnosprawnych. Dodatkowo dostępne są: kafeeteria dla rodziców, punkt podgrzania posiłków, pokój dla rodzica z dzieckiem, toaleta dla rodzica i dziecka, pokoje, w których odbywają się wizyty monitorujące, sala konferencyjna wyposażona w nowoczesny sprzęt multimedialny, parking.

Wszystkie pomieszczenia mają nowoczesne wykończenie przyjazne dla dzieci (grafiki na ścianach, mural na elewacji budynku). Zarówno mali pacjenci, jak i ich rodzice czują się tu komfortowo. Indywidualne podejście sprawia, że wzrasta poczucie bezpieczeństwa, a to wpływa na jakość wizyty i minimalizuje stres przed wykonywanymi badaniami.

Dzięki posiadanemu potencjałowi zatrudnionych specjalistów IPCZD ma możliwość prowadzenia badań klinicznych. Pełnią oni funkcję nie tylko głównych badaczy, ale także koordynatorów wieloosrodkowych badań klinicznych. Spełniające zaś najwyższe standardy zaplecze aparaturowo-sprzętowe umożliwia prowadzenie badań klinicznych o wysokim stopniu złożoności w wielu obszarach terapeutycznych. IPCZD podejmuje ciągłe starania, aby sprzęt medyczny spełniał najwyższe wymagania w zakresie diagnostyki i światowe standardy w zakresie działalności naukowej. Baza sprzętowa jest stale modernizowana dzięki pozyskiwanym środkom zewnętrznym, w tym środkom z budżetu państwa i fundacji.

Dzięki udziałowi w projektach finansowanych ze środków KE dedykowanych realizacji badań klinicznych w pediatrii – GRIP, SMART, ID-EPTRI, c4c – Instytut zdobył cenne międzynarodowe doświadczenie i wiedzę na temat projektowania oraz prowadzenia badań klinicznych i ma możliwość większego wykorzystania swojego potencjału ludzkiego i naukowego do podjęcia nowych badań akademickich.

Działalność badawczo-rozwojowa Instytutu „Pomnik–Centrum Zdrowia Dziecka” obejmuje z jednej strony prace nad poznaniem etiologii wielu chorób i prowadzeniem badań podstawowych przy chorobach cywilizacyjnych czy chorobach rzadkich, w tym w zakresie medycyny personalizowanej, a z drugiej prowadzenie badań klinicznych nad lepszymi lekami dla pacjentów pediatrycznych. Dla wspomnianych wyżej działań pomocne są projekty organizacyjne mające na celu przygotowanie właściwych narzędzi, procedur, a także nawiązanie odpowiedniej współpracy. Prace te stanowią wsparcie dla inicjatyw podejmowanych przez badaczy w ramach projektów naukowych krajowych i międzynarodowych. Dzięki temu możliwe jest osiągnięcie efektu synergii między wsparciem finansowym i prowadzonymi działaniami.

Podejmowane przez IPCZD inicjatywy wpisują się w strategię KE i wpływają m.in. na poprawę możliwości prowadzenia pediatrycznych badań klinicznych w polskich ośrodkach i zwiększenia ich konkurencyjności jako potencjalnych partnerów dla przemysłu farmaceutycznego.

## C4C

Zgodnie ze sprawozdaniem Komisji dla Parlamentu Europejskiego podsumowującym 10 lat unijnego rozporządzenia w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii badania pediatryczne stanowią szczególne wyzwanie. Na



przykład trudności rekrutacyjne często prowadzą do opóźnień w ich przeprowadzaniu i ukończeniu. Ponadto badania pediatryczne zwykle odbywają się w wielu ośrodkach badawczych, przy czym czasami zaledwie kilku pacjentów znajduje się w jednym miejscu, co stwarza wyzwania o charakterze operacyjnym, w tym związane z utrzymaniem w danym miejscu potrzebnego personelu i osób posiadających fachową wiedzę. Dla dalszego wsparcia infrastruktury pediatrycznych badań klinicznych uruchomiono pod koniec 2016 r. finansowane ze środków unijnych partnerstwo publiczno-prywatne – „inicjatywę w zakresie leków innowacyjnych”, która stanowi projekt mający na celu stworzenie stabilnej sieci pediatrycznych badań klinicznych o zasięgu ogólnoeuropejskim. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” bierze udział w projekcie prowadzonym w ramach **Inicjatywy Leków Innowacyjnych IMI2** o nazwie: **connect4children** (Collaborative Network for European Clinical Trials For Children) – akronim c4c. Projekt jest realizowany przez konsorcjum, na które składa się 44 partnerów, firm i jednostek badawczych.

Ogólnym założeniem projektu jest stworzenie dużej, opartej na współpracy sieci pediatrycznej, która ułatwi opracowywanie i udostępnianie nowych leków i terapii leczniczych (np. szczepionek, urządzeń, połączeń leków/urządzeń), a także upowszechnianie wiedzy o obecnie dostępnych lekach wśród wszystkich pacjentów pediatrycznych. Cel ten będzie realizowany nie tylko poprzez udzielanie porad co do jak najlepszej realizacji badań, ale także przez faktyczne utworzenie odpowiedniej infrastruktury i najlepszych praktyk na rzecz planowania, realizacji i ukończenia wszelkiego rodzaju badań klinicznych (fazy I–IV) z udziałem wszystkich sponsorów (branżowych i poza branżowych). Wyniki tych badań będzie można wykorzystać w procedurze regulacyjnej dotyczącej dopuszczenia leków do obrotu oraz rozstrzygnięcia istotnych kwestii naukowych, które odnoszą się do leków już dostępnych. Projekt c4c ma na celu budowę stabilnej platformy odpowiadającej potrzebom rynku farmaceutycznego ukierunkowanego na leczenie dzieci. Celem współpracy jest poprawa zdrowia dzieci w Europie poprzez zwiększenie liczby badań w populacji pediatrycznej w Polsce, które mają doprowadzić do rejestracji nowoczesnych leków dla dzieci, zwiększyć dostępność najlepszych możliwych terapii dla populacji pediatrycznej, poprawią standard opieki czy szansę na przedłużenie życia oraz korzyści nawet dla pacjentów niewłączonych do badania (wcześniejsze wykrycie schorzenia dzięki badaniom przesiewowym i diagnostycznym). Działalność sieci obejmuje m.in. koordynację w Polsce niekomercyjnych i komercyjnych badań klinicznych produktów leczniczych, nowych schematów diagnostycznych i/lub interwencyjnych metod leczenia stosowanych w pediatrii i prowadzonych przez europejskie sieci partnerskie (m.in. c4c).

IPCZD w ramach współpracy w c4c współpracuje z 19 europejskimi sieciami badań klinicznych w pediatrii, a także wyspecjalizowanymi instytucjami, jak ECRIN, CBVF, BBMRI.

## **H2020 INFRADEV-01-2017 – projekt EPTRI**

IPCZD brał udział w 1. fazie europejskiego projektu pod nazwą **The European Paediatric Translational Research Infrastructure (ID-EPTRI)**, koordynowanego przez Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche (CVBF-TEDDY). IPCZD był beneficjentem projektu i jednocześnie liderem pakietu prac nr 10 dotyczącego aspektów etycznych.

W ramach pakietu roboczego nr 10 IPCZD był odpowiedzialny za ocenę etyczną i prawną założeń przyszłej infrastruktury zrzeszającej jednostki świadczące usługi z zakresu badań fazy przedklinicznej. Kontynuacją ID-EPTRI będzie 2. faza projektu – EPTRI. Podczas niej zostanie stworzony polski punkt skupiający instytucje na terenie Polski, które będą oferować doświadczenie i możliwości

przewodzenia badań przedklinicznych. Projekt ma być finansowany z ESFRI RoadMap 2021. IPCZD zostanie beneficjentem i koordynatorem polskiej komórki EPTRI.

## POLPEDNET

Już w 2008 r. – w związku z koniecznością zapewnienia wysokiej jakości i bezpieczeństwa badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz mając na względzie art. 44 *Rozporządzenia nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii* (oraz zmieniających *Rozporządzenie nr 1786/92, Dyrektywę 2001/20/WE, Dyrektywę 2001/83/WE i Rozporządzenie nr 726/2004* w zakresie obowiązku zorganizowania europejskiej sieci pediatrycznej obejmującej krajowe sieci, badaczy i ośrodki dysponujące wiedzą w tym zakresie – minister zdrowia zarekomendował IPCZD do sprawowania funkcji koordynatora w tworzeniu sieci pediatrycznej w Polsce jako ośrodek zaangażowany w prowadzenie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz jednostka, która dysponuje odpowiednio wykwalifikowaną kadrą i gronem ekspertów o wysokich kwalifikacjach w przedmiotowym (List intencyjny z dn. 1.12.2008 r., nr pisma: MZ-PL-460-3411-172/UG/08).

Ostatecznie IPCZD został koordynatorem utworzonej krajowej sieci ośrodków badań pediatrycznych pod nazwą: **Polska Sieć Badań Klinicznych w Pediatrii POLPEDNET** w roku 2017. Jest to unikatowa struktura na terenie Polski dedykowana wyłącznie pediatrii. Poza IPCZD sieć utworzyły: Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Instytut Matki i Dziecka i Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie. Aktualnie (lipiec 2022) Sieć POLPEDNET liczy 10 członków.

Utworzenie i koordynacja przez IPCZD Sieci POLPEDNET stwarza unikatowe warunki do prowadzenia badań klinicznych w populacji pediatrycznej w Polsce. IPCZD jest członkiem projektu *connect4children (c4c)*, w którym odgrywa podwójną rolę: koordynatora – National Hub z racji pełnienia funkcji koordynatora Sieci POLPEDNET, oraz ośrodka badawczego jako jednego z członków Sieci POLPEDNET.

W 2020 r. powstała strategia rozwoju Sieci POLPEDNET. Jej główne założenia zawarto poniżej.

Założenia strategii rozwoju Polskiej Sieci Badań Klinicznych w Pediatrii na lata 2020–2021:

1. Stworzenie statutu sieci zaakceptowanej przez wszystkich członków. Stworzenie wspólnego *feasibility* z opisem każdej jednostki/ośrodka.
2. Kampania informacyjna dotycząca badań klinicznych w pediatrii.
3. Stworzenie mapy SOP-ów oraz SOP-ów, które będą przyjęte przez wszystkie ośrodki, przygotowanie uniwersalnej instrukcji „Złożenie wniosku na badanie” z wykorzystaniem infrastruktury każdego ośrodka, akceptowalnej przez pozostałych partnerów sieci.
4. Organizacja corocznie jednej Konferencji POLPEDNET z podziałem sesji panelowych dedykowanych sponsorowi, partnerowi, badaczowi, YPAG.
5. SPoC – Single Point of Contact.
6. YPAG (POLPEDNET YOUTH), współpraca z organizacjami pacjenckimi.
7. Opiniowanie dokumentów rządowych, współpraca z agencjami rządowymi.

W ramach funkcjonowania IPCZD jako koordynatora Sieci POLPEDNET w I kwartale 2022 r. została założona pierwsza grupa doradcza młodych osób (Young Person Advisory Group), która jest ciałem doradczym przy tworzeniu dokumentacji i informacji dla pacjentów. W skład tej grupy wchodzi dzieci i młodzie dorośli w wieku od 12 do 18 r.ż.

Aktywna współpraca w Sieci POLPEDNET jest komplementarna z innymi inicjatywami, w tym międzynarodowymi np. projekt ID-EPTRI i jego planowana kontynuacja – ESFRI oraz ECRIN.

### **Komunikacja z pacjentem**

Udział pacjentów, ich rodzin oraz osób zdrowych w opiniowaniu elementów badania klinicznego jest kluczowy do jego sukcesu. Pacjenci pediatryczni mają prawo stanowić o sobie i swoim leczeniu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej po ukończeniu 13 r.ż. Doświadczenia europejskie wskazują konieczność aktywizowania młodych dorosłych, młodzie i dzieci do opiniowania zarówno samego badania klinicznego, jak i jego implementacji później. W opiniowaniu badania klinicznego niezwykle pomocne są organizacje pacjenckie, tzn. Young Person Advisory Group (YPAG), które doradzają wielopłaszczyznowo zarówno badaczom, jak i instytucjom prowadzącym oraz finansującym badania kliniczne. YPAG pomagają przygotować dokumentację badania dotyczącą uzyskania świadomej zgody, tj. opiniują, czy treść opisująca badanie kliniczne w całości oraz jego poszczególne elementy są zrozumiałe dla odbiorcy. Dodatkowo młodzi ludzie również podpowiadają lub przeprowadzają własną analizę rynku, jaka postać farmaceutyczna leku będzie najbardziej „przyjazna” populacji pediatrycznej. Od stycznia 2022 r. została założona nieformalna, pierwsza tego typu grupa w Polsce. W miarę rozwoju grupy będzie następować sformalizowanie statusu polskiego YPAG w strukturach europejskich i światowych tego typu stowarzyszeń. Poza współpracą z młodymi ludźmi IPCZD aktywnie uczestniczył w tworzeniu i uruchomieniu strony Agencji Badań <https://pacjentwbadaniach.abm.gov.pl/>. Na stronie znajduje się esencja informacji o badaniach klinicznych, która całościowo tworzy vademecum dla potencjalnego uczestnika badania klinicznego.

Otwarcie CWpediBK przyczyni się do zintensyfikowania tej współpracy. Młodzi pacjenci i ich opiekunowie zostaną zaproszeni także do konsultacji przy tworzeniu części wspólnej dla pacjentów w CWpediBK.

Innym działaniem mającym na celu popularyzację wśród małych pacjentów wiedzy z obszaru nauki, badań klinicznych jest opracowany komiks *Wędrowka tropem badań klinicznych*, wydany przez Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w ramach projektu conect4children – COllaborative Network for European Clinical Trials For Children.

Główny bohater, Wilk, pewnego wieczoru zadaje sobie ważne pytanie – skąd właściwie wiadomo, jak leczyć dzieci? Jego przyjaciółka opowiada mu o historii i współczesności, szansach i zagrożeniach, a także o nadziei na nowe, skuteczne metody leczenia. Komiks został pozytywnie oceniony przez recenzentów naukowych – jako narzędzie pomocne w przekazywaniu wiedzy z dziedziny badań klinicznych w pediatrii.

### **Działania informacyjne**

W ramach działań promujących działalność naukową Instytut prowadzi dedykowaną stronę internetową [www.nauka.czd.pl](http://www.nauka.czd.pl), na której zamieszczone są m.in. informacje o sukcesach pracowników naukowych, informacje o ważnych wydarzeniach naukowych, publikacjach, wykazy projektów naukowych,

prowadzonych badań klinicznych, szkoleniach, działalności komisji bioetycznej. Naukowcy IPCZD rozpowszechniają wyniki swoich prac w publikacjach naukowych, biorąc udział w konferencjach krajowych i międzynarodowych, jak również w sympojach, warsztatach i grupach eksperckich. Za swoje osiągnięcia otrzymują nagrody i wyróżnienia.

IPCZD współpracuje z międzynarodową platformą TriNeTx, która umożliwia wymianę anonimizowanych danych klinicznych pacjentów w celu identyfikacji potencjału naukowego do wspólnych projektów naukowych. Mając w swojej strukturze profesjonalne Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych, wyposażone m.in. w autorski system zarządzania badaniami klinicznymi SZBAK z modulem *feasibility*, Instytut i członkowie Sieci POLPEDNET będą utożsamiani z wysoką jakością obsługi prowadzenia badań oraz wysokim potencjałem rekrutacyjnym.

Utworzone CWpediBK ma za zadanie ułatwić komunikację z wieloma interesariuszami badań klinicznych: szpitalami, firmami farmaceutycznymi – sponsorami oraz agencjami rządowymi finansującymi badania naukowe i kliniczne. Jego powstanie umożliwi rozwój bardziej intensywnej współpracy nie tylko w obszarach prowadzenia badań klinicznych, ale także konsultacji IPCZD jako eksperta w dziedzinie prowadzenia i zarządzania pediatrycznymi badaniami klinicznymi na terenie Polski.

#### Piśmiennictwo

Rozporządzenie UE nr 536/2014, 2014, <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-UE/rozporzadzenie-536-2014-w-sprawie-badan-klinicznych-produktow-leczniczych-68430444> [data dostępu: 31.08.2022].

Annual Report 2021 of the European Medicines Agency, European Medicines Agency, 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2021/index.html> [data dostępu: 31.08.2022].

Komercyjne Badania kliniczne w Polsce. Możliwość zwiększania liczby i zakresu badań klinicznych: Raport Infarma, Infarma, POLCRO, 2021, <https://www.infarma.pl/raporty/raporty-infarmy/raport-%E2%80%9Ekomercyjne-badania-kliniczne-w-polsce.-mozliwosc-zwiekszenia-liczby-i-zakresu-badan-klinicznych-w-polsce/> [data dostępu: 31.08.2022].

EPTRI – European Paediatric Translational Research Infrastructure, CVBF – Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Włochy, CVBF, 2014, <https://www.cvbf.net/eptri/> [data dostępu: 31.08.2022].

IPCZD, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Polska, 2022, <https://nauka.czd.pl/> [data dostępu: 31.08.2022].

Komunikat Komisji Europejskiej Europa 2020 Strategia na rzecz inteligentnego i zrównoważonego rozwoju sprzyjającego włączeniu społecznemu, Komisja Europejska, 2010, [https://ec.europa.eu/eu2020/pdf/1\\_PL\\_ACT\\_part1\\_v1.pdf](https://ec.europa.eu/eu2020/pdf/1_PL_ACT_part1_v1.pdf) [data dostępu: 29.07.2020].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 1291/2013 z dnia 11 grudnia 2013 r. ustanawiające „Horyzont 2020” – program ramowy w zakresie badań naukowych i innowacji (2014-2020) oraz uchylające decyzję nr 1982/2006/WE, Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej, 2013, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R1291&from=pl> [data dostępu: 29.07.2020].

Sprawozdanie Komisji dla Parlamentu Europejskiego i Rady „Stan produktów leczniczych stosowanych w pediatrii w UE – 10 lat unijnego rozporządzenia w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii”, Komisja Europejska, 2017, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0626&from=PL> [data dostępu: 29.07.2020].

Sprawozdanie z działalności Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w 2021 roku, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, 2022, <https://nauka.czd.pl/wp-content/uploads/2022/06/Sprawozdanie-2021.pdf> [data dostępu: 31.08.2022].

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Polska, 2016, <http://urpl.gov.pl/pl> [data dostępu: 31.08.2022].

Wykaz pracowników IPCZD będących ekspertami w międzynarodowych stowarzyszeniach, redakcjach naukowych, organizacjach rządowych i pozarządowych. Opracowanie własne.

Raport roczny Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2021, <https://urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny> [data dostępu: 31.08.2022].

„Służba zdrowia” nr 91–94 (3189–3192) specjalne wydanie czasopisma z okazji 25 lat Centrum Zdrowia Dziecka, nr indeksu 349062, ISSN 0137-8686.

Bożkowska K, Brzosko-Mędryk D, Fornalik S, Urbanowicz H, oprac. Klimas M, 25-let działalności Społecznego Komitetu Budowy Pomnika-Szpitala Centrum Zdrowia Dziecka.

Album „Pomnik-Szpital Centrum Zdrowia Dziecka”, Rada Ochrony Pomników Walki i Męczeństwa, tekst i wybór zdjęć Anna Dobrzyńska-Foss; red. Irena Ronisz; Warszawa: Wydawnictwo Sport i Turystyka; Warszawa, 1979.



## 2. NOWE TECHNOLOGIE I DIAGNOSTYKA WYSOKOSPECJALISTYCZNA

### 2.1. Diagnostyka obrazowa

Elżbieta Jurkiewicz, Jędrzej Sarnecki

W ciągu ostatnich 45 lat nastąpił gwałtowny rozwój diagnostyki obrazowej. Nowe metody obrazowania, takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, które w tym okresie rozwijano i dopracowywano, są obecnie ogólnodostępne i są jednym z głównych filarów diagnostyki pacjenta. Stanowią one również ważną część badań naukowych i klinicznych, dostarczając istotnych danych i umożliwiając nieinwazyjną diagnostykę oraz monitorowanie przebiegu choroby. W pierwszych latach działalności Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie było dostępnych kilka aparatów RTG oraz jeden angiograf. Obecnie Zakład Diagnostyki Obrazowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” dysponuje 2 stacjonarnymi aparatami RTG, 3 nowoczesnymi aparatami USG umożliwiającymi wykonywanie badań dopplerowskich, kontrastowych, 3D i elastografii, wielorzędowym, dwuzródłowym aparatem TK oraz 2 skanerami MR.

W ostatnich latach w pracowni ultrasonografii rozpoczęto wykonywanie badań z zastosowaniem ultrasonograficznego środka kontrastowego (ang. *contrast-enhanced ultrasonography*; CEUS). Zebrane dotychczas w ramach prowadzonego projektu naukowego dane wskazują, że CEUS dostarcza nowych, przydatnych klinicznie informacji, ułatwia monitorowanie przebiegu leczenia, a u części pacjentów pozwala na zakończenie procesu diagnostycznego bez konieczności wykonywania badania TK lub MR. W 2022 r. rozpoczęto wykonywanie elastografii USG do oceny sprężystości tkanek, z wykorzystaniem najdokładniejszej aktualnie metody ultrasonograficznej, tj. elastografii fali poprzecznej (ang. *shear-wave elastography*; SWE).

Badania wykonywane obecnie z wykorzystaniem tomografii komputerowej charakteryzują się bardzo wysoką rozdzielczością przestrzenną przy coraz niższych stosowanych dawkach promieniowania jonizującego, co umożliwia precyzyjną ocenę małych struktur, takich jak ucho środkowe i wewnętrzne czy tętnice średniego i małego kalibru, przy mniejszym ryzyku dla pacjenta. Czas wykonania badania jest bardzo krótki, często wynosi mniej niż sekunda, co ułatwia jego przeprowadzenie u małych pacjentów oraz pozwala na dokładne zobrazowanie tętnic wieńcowych czy anatomii serca bez artefaktów ruchowych, umożliwiając wykonywanie trójwymiarowych rekonstrukcji oraz tworzenie modeli z pomocą drukarki 3D.

Aktualnie największy rozwój w diagnostyce obrazowej dotyczy obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Systematycznie są opracowywane i wdrażane nowe sekwencje oraz metody analizy obrazów pozwalające na zbieranie coraz większej liczby precyzyjnych i istotnych klinicznie danych. W Zakładzie Diagnostyki Obrazowej od 15 lat wykonywane są badania układu sercowo-naczyniowego metodą rezonansu magnetycznego, które stanowią obecnie złoty standard nieinwazyjnej oceny morfologii i czynności jam serca oraz miokardium. Wykonywane są one m.in. u pacjentów z wadami wrodzonymi

serca, kardiomiopatiami, zapaleniem mięśnia sercowego czy nadciśnieniem tętniczym, a zebrane dzięki tej metodzie obrazowania dane są istotne dla procesu terapeutycznego oraz analizowane w prowadzonych w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” badaniach naukowych. W Pracowni Rezonansu Magnetycznego wykonywane są także badania dotyczące multiparametrycznej oceny wątroby oraz pomiarów sprężystości tego narządu z wykorzystaniem elastografii MR u pacjentów pediatrycznych, które dostarczają ważnych wyników, wskazujących na możliwość zastosowania w najbliższych latach tych technik w praktyce klinicznej. Ponadto w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej rozpoczęto wykonywanie urografii MR, dzięki której równocześnie można zbadać dokładnie morfologię i czynności nerek. Przeprowadzona analiza zebranych danych wskazuje na wysoką zgodność w ocenie względnej funkcji nerek pomiędzy urografią MR a scyntygrafią dynamiczną, przy braku ekspozycji na promieniowanie jonizujące i z możliwością oceny morfologii nerek w przypadku obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

W Zakładzie Diagnostyki Obrazowej prowadzona jest również działalność terapeutyczna obejmująca m.in. embolizację obwodowych wad naczyniowych, embolizację śledziony czy leczenie pacjentów z malformacją żyły Galena, a zebrane przez lata doświadczenia były opisywane na łamach czasopism o międzynarodowym zasięgu. W 2016 r. wprowadzono z sukcesem nowatorską metodę leczenia wewnątrzgałkowego nowotworu złośliwego – siatkówczaka, pozwalającą na uniknięcie enukleacji gałki ocznej. Polega ona na selektywnej, miejscowej chemioterapii i wykonywana jest przez wyspecjalizowany zespół radiologów i techników elektroradiologii. Wysoka skuteczność tego rodzaju terapii wynika z możliwości celowanego podania wysokiego stężenia chemioterapeutyku bezpośrednio do tętnicy ocznej.

#### Piśmiennictwo

**Chmielewska K, Sarnecki J, Majak D, Laskus A, Szymańska S, Ostoja-Chyżyńska A, Jurkiewicz E.** Contrast-enhanced ultrasound imaging features of fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma in an adolescent: a case report. *Pediatric Radiology* 2022; 48: S178.

**Sarnecki J, Chmielewska K, Rubik J, Laskus A, Majak D, Jurkiewicz E.** The assessment of renal allograft segmental artery thrombosis using contrast enhanced ultrasound: a case report of two pediatric patients. *Pediatric Radiology* 2022; 48: S166-S167.

**Obrycki Ł, Sarnecki J, Sobczyk K, Feber J, Brzezińska-Rajszyz G, Litwin M.** High prevalence of extrarenal artery involvement in children with fibromuscular dysplasia – a single-center experience. *Journal of Hypertension* 2021; 39: 2439-2445.

**Łastowska M, Jurkiewicz E, Trubicka J, Daszkiewicz P, Drogosiewicz M, Malczyk K, Grajkowska W, Matyja E, Cukrowska B, Pronicki M, Perek-Polnik M, Perek D, Dembowska-Bagińska B.** Contrast enhancement pattern predicts poor survival for patients with non-WNT/SHH medulloblastoma tumours. *J Neurooncol* 2015; 123: 65-73.

**Sarnecki J, Paszkowska A, Petryka-Mazurkiewicz J, Kubik A, Feber J, Jurkiewicz E, Ziółkowska L.** Left and right ventricular morphology, function and myocardial deformation in children with left ventricular non-compaction cardiomyopathy: a case-control cardiovascular magnetic resonance study. *J Clin Med* 2022; 11: 1104.

**Ziółkowska L, Mazurkiewicz Ł, Petryka J, Kowalczyk-Domagala M, Boruc A, Bieganowska K, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Śpiewak M, Miško J, Marczak M, Brzezińska-Rajszyz G.** The indices of cardiovascular magnetic resonance derived atrial dynamics may improve the contemporary risk stratification algorithms in children with



hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med* 2021; 10: 650.

**Sarnecki J, Obrycki Ł, Feber J, Chelstowska S, Jurkiewicz E, Litwin M.** Isolated systolic hypertension is associated with increased left ventricular mass index and aortic stiffness in adolescents: a cardiac magnetic resonance study. *J Hypertens* 2022; 40: 985-995.

**Janowski K, Shumbayawonda E, Kelly M, Ferreira C, Pronicki M, Grajkowska W, Naorniakowska M, Pawliszak P, Chelstowska S, Jurkiewicz E, Banerjee R, Socha P.** Quantitative MR in paediatric patients with Wilson disease: a case series review. *Children (Basel)* 2022; 9: 613.

**Pawliszak P, Shumbayawonda E, Sarnecki J, Opyrczał P, Janowski K, Socha P, Woźniak M, Jurkiewicz E.** MR-derived metrics have utility in identifying paediatric patients with stable autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2022; 77: S525-S526

**Janowski K, Shumbayawonda E, Dennis A, Kelly M, Bachtiar V, DeBrotta D, Langford C, Thomaidis-Brears H, Pronicki M, Grajkowska W, Wozniak M, Pawliszak P, Chelstowska S, Jurkiewicz E, Banerjee R, Socha P.** Multiparametric MRI as a noninvasive monitoring tool for children with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 108-114.

**Gołuch M, Sarnecki J, Majak D, Jurkiewicz E.** Evaluation of differential renal function in children: comparative study between magnetic resonance urography and renal scintigraphy. *Pediatric Radiology* 2022; 48: S166.

**Pędich M, Jurkiewicz E, Sokołowska A.** Multiple embolisations of extensive peripheral vascular malformations. *Polish Journal of Radiology* 1997; 62: 227-229.

**Pędich M, Pasik U, Nowak K, Daszkiewicz P, Drabik K, Brzezińska-Rajszyś G, Zubrzycka M, Jurkiewicz E.** Results of percutaneous embolization in 37 patients with vein of Galen aneurysmal malformation. *Polish Journal of Radiology* 2013; 78: 197-198.

**Dembowska-Bagińska B, Rutynowska-Pronicka O, Kołodziejczyk-Gietka A, Cieślik K, Olechowski A, Hautz W, Pędich M, Jurkiewicz E, Pasik U.** Intraarterial chemotherapy (IAC) for patients with retinoblastoma (RB) treated in one center. *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64: S273.

**Rago P, Bartuszek J, Jurkiewicz E, Pasik U, Debska J.** Intraarterial chemotherapy in retinoblastoma treatment - 4 years experience. *ECR 2020/C-02090 DOI: 10.26044/ecr2020/C-02090*

## **2.2. Pracownia Onkopatologii i Biostruktury Medycznej Zakładu Patomorfologii**

Wiesława Grajkowska, Joanna Trubicka

W Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” prowadzona jest diagnostyka i kompleksowe leczenie nowotworów pediatrycznych u ponad 450 dzieci rocznie. Wśród nich najczęściej występującą grupą są dzieci z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego – OUN (ok. 150–180 pacjentów rocznie). W skali kraju każdego roku diagnozowanych jest ok. 1000–1200 dzieci z chorobą nowotworową. We współpracy z Kliniką Onkologii, Neurochirurgii oraz Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, w Pracowni Onkopatologii i Biostruktury Medycznej Zakładu Patomorfologii IPCZD powstało repozytorium głęboko zamrożonego materiału biologicznego pacjentów onkologicznych, co umożliwiło opracowanie paneli istotnych klinicznie markerów molekularnych dla pacjentów z nowotworami litymi wieku dziecięcego. Do zastosowanych procedur badawczych włączono wysoko zaawansowane technologie, w tym sekwencjonowanie kolejnej generacji (NGS).

Umożliwiło to wprowadzenie innowacyjnych rozwiązań z wykorzystaniem wysokoskalowych badań molekularnych (z zakresu genomiki, jak i epigenetyki), które zostały wsparte rozwiązaniami z obszaru sztucznej inteligencji, w tym uczenia maszynowego. Są to nowatorskie, w pewnych zakresach również unikatowe rozwiązania, porównywalne z tymi podejmowanymi w najlepszych europejskich klinikach, jeśli chodzi o diagnostykę zmian neuropatologicznych i chorób onkologicznych. Wypracowane w ten sposób rozwiązania przyczyniły się do rozwoju nowoczesnych form terapii opartych m.in. na terapii celowanej u pacjentów leczonych w Klinice Onkologii IPCZD, jak również w innych jednostkach leczących nowotwory dziecięce na terenie całego kraju.

W Pracowni Onkopatologii i Biostruktury Medycznej Zakładu Patomorfologii IPCZD zostały opracowane i wdrożone badania molekularne istotne na wszystkich etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego.

Umożliwiło to ocenę:

- markerów genetycznych specyficznych dla poszczególnych typów histologicznych nowotworów, które umożliwiają postawienie właściwego rozpoznania (grupa markerów diagnostycznych);
- markerów molekularnych korelujących ze stopniem złośliwości nowotworów, umożliwiających ocenę przebiegu choroby i rokowanie (grupa markerów prognostycznych), jak również umożliwiające ocenę skuteczności podejmowanych terapii (grupa markerów predykcyjnych);
- markerów molekularnych umożliwiających kwalifikację pacjentów do terapii celowanej. Szeroko zakrojone i bardzo intensywne badania dotyczące biologii nowotworów, w tym ich profilu molekularnego, wpłynęły na dotychczasowy sposób praktykowania medycyny w zakresie diagnostyki i terapii chorób nowotworowych oraz rozwoju tzw. medycyny personalizowanej. Wykrycie zmian molekularnych w nowotworach, które potencjalnie mogą być celami terapeutycznymi, wpłynęło na intensywny wzrost liczby leków ukierunkowanych molekularnie. Jednocześnie wybór optymalnej terapii dla konkretnego pacjenta bezwzględnie wymaga oceny obecności bądź braku określonych markerów molekularnych;
- zmian molekularnych identyfikowanych w materiale genetycznym pochodzącym z krwi obwodowej pacjentów (zmiany germinalne). Pozwalają one określić, czy wystąpienie danego nowotworu było wynikiem obecności defektu molekularnego (grupa markerów predysponujących). Jeśli zidentyfikowana zmiana molekularna mogła być dziedziczna, to ocena jej obecności u pozostałych członków rodziny umożliwia wyłonienie osób z wyższym niż populacyjne ryzykiem rozwoju nowotworu, co pozwala na objęcie tych osób poradnictwem genetycznym i wdrożenia profilaktyki dla rodzin podwyższonego ryzyka.

Zespół Pracowni prowadzi szerokie spektrum badań naukowych finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki, Agencji Badań Medycznych, Ministerstwa Nauki i Edukacji, Ministerstwa Zdrowia, czego efektem są publikacje w prestiżowych czasopismach zagranicznych oraz opracowanie ogólnopolskich standardów w zakresie markerów molekularnych istotnych w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w litych nowotworach dziecięcych.

**Trubicka J, Grajkowska W, Dembowska-Bagińska B.** Molecular markers of pediatric solid tumors-diagnosis, optimizing treatments, and determining susceptibility: current state and future directions. *Cells* 2022 Apr 6; 11(7): 1238.

**Dembowska-Bagińska B, Grajkowska W, Drogosiewicz M, Filipek I, Perek-Polnik M, Świążkowska E, Jurkiewicz E, Roszkowski M, Trubicka J, Styczyński J, Perek D.** Standardy postępowania diagnostycznego w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci w Polsce. *Przeg Pediatr* 2019; (48): 80-88.

Król SK, Kaczmarczyk A, Wojnicki K, Wojtas B, Gielniewski B, **Grajowska W, Kotulska K, Szczylik C, Czepko R, Banach M, Kaspera W, Szopa W, Marchel A, Czernicki T, Kaminska B.** Aberrantly expressed RECQL4 Helicase supports proliferation and drug resistance of human glioma cells and glioma stem Ccells. *Cancers (Basel)* 2020 Oct 11; 12(10): 2919. doi: 10.3390/cancers12102919. PMID: 33050631; PMCID: PMC7650617.

**Rybak A, Wierzbička A, Socha P, Stolarczyk A, Cukrowska B, Obrycki Ł, Wawer ZT, Janas R, Oralewska B, Szaflarska-Popławska A, Iwańczak B, Cyrta-Jarocka E, Grzybowska-Chlebowczyk U, Cichy W, Czaja-Bulsa G, Socha J.** Atherosclerotic risk factors in children with celiac disease. *Gastroenterol Res Pract* 2020 Mar 27; 2020: 6138243. doi: 10.1155/2020/6138243. PMID: 32308675; PMCID: PMC7140124.

Bongaarts A, de Jong JM, Broekaart DWM, van Scheppingen J, Anink JJ, Mijnsbergen C, Jansen FE, Spliet WGM, den Dunnen WFA, Gruber VE, Scholl T, Hainfellner JA, Feucht M, **Borkowska J, Kotulska K, Jozwiak S, Grajkowska W, Buccoliero AM, Caporalini C, Giordano F, Genitori L, Scicluna BP, Schouten-van Meeteren AYN, van Vliet EA, Mühlbner A, Mills JD, Aronica E.** Dysregulation of the MMP/TIMP proteolytic system in subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: modulation of MMP by MicroRNA-320d in vitro. *J Neuropathol Exp Neurol* 2020 Jul 1; 79(7): 777-790. doi: 10.1093/jnen/nlaa040. PMID: 32472129; PMCID: PMC7304985.

**Pac M, Bielecka T, Grzela K, Komarnicka J, Langfort R, Koltan S, Dabrowska-Leonik N, Bernat-Sitarz K, Pronicki M, Dmenska H, Pituch-Noworolska A, Mikoluc B, Piatosa B, Tkaczyk K, Bernatowska E, Wojsyk-Banaszak I, Krenke K.** Interstitial lung disease in children with selected primary immunodeficiency disorders- a multicenter observational study. *Front Immunol.* 2020 Aug 27; 11: 1950. doi: 10.3389/fimmu.2020.01950. PMID: 32973798; PMCID: PMC7481462.

**Moszczyńska E, Prokop-Piotrkowska M, Bogusz-Wójcik A, Grajkowska W, Szymańska S, Szalecki M.** Ki67 as a prognostic factor of craniopharyngioma's recurrence in paediatric population. *Childs Nerv Syst* 2020 Jul; 36(7): 1461-1469. doi: 10.1007/s00381-020-04519-4. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034518; PMCID: PMC7299910.

**Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Socha P, Tylki-Szymańska A.** Liver involvement in NGLY1 congenital disorder of deglycosylation. *Pol J Pathol* 2020; 71(1): 66-68. doi: 10.5114/pjp.2020.92994. PMID: 32429657.

Mazurek M, Litak J, Kamieniak P, Osuchowska I, Maciejewski R, Roliński J, **Grajowska W, Grochowski C.** Micro RNA molecules as modulators of treatment resistance, immune checkpoints controllers and sensitive biomarkers in glioblastoma multiforme. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 22; 21(4): 1507. doi: 10.3390/ijms21041507. PMID: 32098401; PMCID: PMC7073212.

Cuijpers I, Simmonds SJ, van Bilsen M, **Czarnowska E, González Miqueo A, Heymans S, Kuhn AR, Mulder P, Ratajska A, Jones EAV, Brakenhielm E.** Microvascular and lymphatic dysfunction in HFpEF and its associated comorbidities. *Basic Res Cardiol* 2020 May 25; 115(4): 39. doi: 10.1007/s00395-020-0798-y. PMID: 32451732; PMCID: PMC7248044.

**Łastowska M, Trubicka J, Sobocińska A, Wojtas B, Niemira M, Szałkowska A, Krętowski A, Karkucińska-Więckowska A, Kaleta M, Ejmont M, Perek-Polnik M, Dembowska-Bagińska B, Grajkowska W, Matyja E.** Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS

EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun* 2020 Jul 10; 8(1):105. doi: 10.1186/s40478-020-00984-9. PMID: 32650833; PMCID: PMC7350623.

Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Felczak P, Stepień T, Acewicz A, Tarka S, Błażejewska-Hyżorek B, Bednarska A, Matyja E, **Grajkowska W**. Morphological and ultrastructural changes in Herpes simplex encephalomyelitis: an attempt to determinate the etiological factor. *Folia Neuropathol* 2020; 58(2):143-150. doi: 10.5114/fn.2020.96985. PMID: 32729293.

Cannata SM, Graham LA, Ashikov A, Larsen LE, Raymond K, Timal S, Le Meur G, Ryan M, **Czarnowska E**, Jansen JC, He M, Ficicioglu C, Pichurin P, Hasadsri L, Minassian B, Rugierri A, Kalimo H, Rios-Ocampo WA, Gilissen C, Rodenburg R, Jonker JW, Holleboom AG, Morava E, Veltman JA, **Socha P**, Stevens TH, Simons M, Lefeber DJ. Mutations in the V-ATPase assembly factor VMA21 cause a congenital disorder of glycosylation with autophagic liver disease. *Hepatology* 2020 Dec; 72(6): 1968-1986. doi: 10.1002/hep.31218. Erratum in: *Hepatology* 2022 Mar; 75(3): 772. PMID: 32145091; PMCID: PMC7483274.

**Dembowska-Bagińska B**, **Wakulińska A**, **Daniluk I**, **Teisseyre J**, **Jankowska I**, **Czubkowski P**, **Grenda R**, **Jarmużek W**, **Grajkowska W**, **Małydyk J**, **Kaliciński P**. Non-Hodgkin lymphoma after liver and kidney transplantation in children. Experience from one center. *Adv Clin Exp Med* 2020 Feb; 29(2): 197-202. doi: 10.17219/acem/112605. PMID: 32154678.

Nobre L, Zapotocky M, Khan S, Fukuoka K, Fonseca A, McKeown T, Sumerauer D, Vicha A, **Grajkowska WA**, **Trubicka J**, Li KKW, Ng HK, Massimi L, Lee JY, Kim SK, Zelcer S, Vasiljevic A, Faure-Conter C, Hauser P, Lach B, van Veelen-Vincent ML, French PJ, Van Meir EG, Weiss WA, Gupta N, Pollack IF, Hamilton RL, Nageswara Rao AA, Giannini C, Rubin JB, Moore AS, Chambless LB, Vibhakar R, Ra YS, Massimino M, McLendon RE, Wheeler H, Zollo M, Ferruci V, Kumabe T, Faria CC, Sterba J, Jung S, López-Aguilar E, Mora J, Carlotti CG, Olson JM, Leary S, Cain J, Krskova L, Zamecnik J, Hawkins CE, Tabori U, Huang A, Bartels U, Northcott PA, Taylor MD, Yip S, Hansford JR, Bouffet E, Ramaswamy V. Pattern of relapse and treatment response in WNT-activated medulloblastoma. *Cell Rep Med* 2020 Jun 23; 1(3): 100038. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100038. PMID: 32743560; PMCID: PMC7394286.

**Trubicka J**, **Grajkowska W**, **Dembowska-Bagińska B**. Molecular markers of pediatric solid tumors-diagnosis, optimizing treatments, and determining susceptibility: current state and future directions. *Cells*. 2022 Apr 6; 11(7): 1238. doi: 10.3390/cells11071238. PMID: 35406801; PMCID: PMC8997439.

**Dembowska-Bagińska B**, **Grajkowska W**, **Drogosiewicz M**, **Filipek I**, **Perek-Polnik M**, **Świążkowska E**, **Jurkiewicz E**, **Roszkowski M**, **Trubicka J**, **Styczyński J**, **Perek D**. Guidelines on the diagnosis of pediatric central nervous system tumors (CNS) in Poland. *Przegląd Pediatryczny*: 2019: Vol. 48, Nr 3, s. 80-88.

### 2.3. Pracownia Immunologii Zakładu Patomorfologii

Bożena Cukrowska, Joanna Bierła

Pod kierunkiem kierownika Pracowni Immunologii prof. Bożeny Cukrowskiej – przewodniczącej Sekcji Celiakalnej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci – wprowadzono w IPCZD kompleksową diagnostykę choroby trzewnej zgodną z rekomendacjami ESPGHAN (ang. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) opartą na badaniach serologicznych oraz opracowano i wdrożono monitorowanie przestrzegania diety bezglutenowej na podstawie oceny peptydów glutenu w moczu. Działania Pracowni przyczyniły się do upowszechnienia

wiedzy z zakresu diagnostyki i postępowania leczniczego w celiakii i innych chorobach glutenezależnych w kraju i za granicą, nawiązania i podtrzymania międzynarodowej współpracy w zakresie wspólnych projektów naukowych oraz tworzenia programów umożliwiających badania przesiewowe, optymalną diagnostykę i opiekę w zakresie chorób glutenezależnych.

#### Piśmiennictwo

Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, Bakker SF, Bardella MT, Bhaw-Rosun L, Castillejo G, de la Concha EG, de Almeida RC, Dias KR, van Diemen CC, Dubois PC, Duerr RH, Edkins S, Franke L, Fransen K, Gutierrez J, Heap GA, Hrdlickova B, Hunt S, Plaza Izurieta L, Izzo V, Joosten LA, Langford C, Mazzilli MC, Mein CA, Midah V, Mitrovic M, Mora B, Morelli M, Nutland S, Núñez C, Onengut-Gumuscu S, Pearce K, Platteel M, Polanco I, Potter S, Ribes-Koninckx C, Ricaño-Ponce I, Rich SS, Rybak A, Santiago JL, Senapati S, Sood A, Szajewska H, Troncone R, Varadé J, Wallace C, Wolters VM, Zhernakova A; Spanish Consortium on the Genetics of Coeliac Disease (CEGEC); PreventCD Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), Thelma BK, **Cukrowska B**, Urcelay E, Bilbao JR, Mearin ML, Barisani D, Barrett JC, Pagnol V, Deloukas P, Wijmenga C, van Heel DA. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet* 2011 Nov 6; 43(12): 1193-201. doi:10.1038/ng.998.

Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, Zhernakova A, Heap GA, Adány R, Aromaa A, Bardella MT, van den Berg LH, Bockett NA, de la Concha EG, Dema B, Fehrmann RS, Fernández-Arquero M, Fiatal S, Grandone E, Green PM, Groen HJ, Gwilliam R, Houwen RH, Hunt SE, Kaukinen K, Kelleher D, Korponay-Szabo I, Kurppa K, MacMathuna P, Mäki M, Mazzilli MC, McCann OT, Mearin ML, Mein CA, Mirza MM, Mistry V, Mora B, Morley KI, Mulder CJ, Murray JA, Núñez C, Oosterom E, Ophoff RA, Polanco I, Peltonen L, Platteel M, Rybak A, Salomaa V, Schweizer JJ, Sperandeo MP, Tack GJ, Turner G, Veldink JH, Verbeek WH, Weersma RK, Wolters VM, Urcelay E, **Cukrowska B**, Greco L, Neuhausen SL, McManus R, Barisani D, Deloukas P, Barrett JC, Saavalainen P, Wijmenga C, van Heel DA. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010 Apr; 42(4): 295-302. doi:10.1038/ng.543.

Romanos J, Rosén A, Kumar V, Trynka G, Franke L, Szperl A, Gutierrez-Achury J, van Diemen CC, Kanninga R, Jankipersadsing SA, Steck A, Eisenbarth G, van Heel DA, **Cukrowska B**, Bruno V, Mazzilli MC, Núñez C, Bilbao JR, Mearin ML, Barisani D, Rewers M, Norris JM, Ivarsson A, Boezen HM, Liu E, Wijmenga C. PreventCD Group. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut* 2014 Mar; 63(3): 415-22. doi:10.1136/gutjnl-2012-304110.

Zhernakova A, Stahl EA, Trynka G, Raychaudhuri S, Festen EA, Franke L, Westra HJ, Fehrmann RS, Kurreeman FA, Thomson B, Gupta N, Romanos J, McManus R, Ryan AW, Turner G, Brouwer E, Posthumus MD, Remmers EF, Tucci F, Toes R, Grandone E, Mazzilli MC, **Rybak A**, **Cukrowska B**, Coenen MJ, Radstake TR, van Riel PL, Li Y, de Bakker PI, Gregersen PK, Worthington J, Siminovitich KA, Klareskog L, Huizinga TW, Wijmenga C, Plenge RM. Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. *PLoS Genet* 2011 Feb; 7(2): e1002004. doi:10.1371/journal.pgen.1002004.

Paziewska A, **Cukrowska B**, Dąbrowska M, Goryca K, Piątkowska M, Kluska A, Mikula M, Karczmarski J, **Oralewska B**, **Rybak A**, **Socha J**, Balabas A, Zeber-Lubecka N, Ambrozkiewicz F, Konopka E, Trojanowska I, Zagroba M, Szperl M, Ostrowski J. Combination testing using a single msh5 variant alongside HLA haplotypes improves the sensitivity of predicting coeliac disease risk in the polish population. *PLoS One* 2015; Vol. 10, Nr 9, s. e0139197.

Almeida RC, Ricano-Ponce I, Kumar V, Deelen P, Szperl A, Trynka G, Gutierrez-Achury J, Kanterakis A, Westra Harm-J, Franke L, Swertz MA, Platteel M, Bilbao JR, Barisani D, Greco L, Mearin L, Wolters VM, Mulder C, Mazzilli MC, Sood A, **Cukrowska B**, Nunez C, Pratesi R, Withoff S, Wijmenga C. Fine mapping of the celiac disease-associated LPP locus reveals a potential functional variant. *Human Molecular Genetics* 2014; Vol. 23, Nr 9, s. 2481-2489.

Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemm M, Heilig G, Lillevang ST, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Thomas A, Troncone R, Filipiak B, Mäki M, Gyimesi J, Najafi M, Dolinšek J, Dydensborg Sander S, Auricchio R, Papadopoulou A, Vécsei A, Szitanyi P, Donat E, Nenna R, Alliet P, Penagini F, Garnier-Lengliné H, Castillejo G, Kurppa K, Shamir R, Hauer AC, Smets F, Corujeira S, van Winckel M, Buderus S, Chong S, Husby S, Koletzko S; ProCeDE study group – collaborators: **Socha P**, **Cukrowska B**. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017 Oct; 153(4): 924-935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.

Márquez A, Kerick M, Zhernakova A, Gutierrez-Achury J, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, González-Álvaro I, Rodríguez-Rodríguez L, Rios-Fernández R, González-Gay MA; Coeliac Disease Immunochip Consortium; Rheumatoid Arthritis Consortium International for Immunochip (RACI); International Scleroderma Group; Type 1 Diabetes Genetics Consortium, collaborators: **Cukrowska B**. Meta-analysis of immunochip data of four autoimmune diseases reveals novel single-disease and cross-phenotype associations. *Genome Med* 2018 Dec 20; 10(1): 97. doi: 10.1186/s13073-018-0604-8.

Z zakresu diagnostyki serologicznej w Pracowni wdrożono innowacyjną metodę opartą na nanotechnologii oceniającą uczulenie na komponenty alergenowe oraz wprowadzono kompleksowe badania serologiczne w chorobach autoimmunizacyjnych wątroby. Należy również podkreślić znaczenie Pracowni w aktywnym wdrożeniu oceny ekspresji onkogenów (c-myc, n-myc) w materiale tkankowym metodą in situ hybrydyzacji. Pracownia Immunologii jako jedyna w Polsce wdrożyła metodę wyprowadzania linii limfoblastycznych z krwi obwodowej pacjentów z wrodzonymi deficytami immunologicznymi oraz posiada unikatowy zbiór ponad 100 linii od pacjentów z zespołem ataksja-tealangiektazja.

#### Piśmiennictwo

Wojnarowski M, Woźniak M, Cukrowska B, Wierzbicka A, Lytton SD. Autoantibody profile of adult patients with childhood onset type 2 autoimmune hepatitis. *J Clin Lab Anal* 2016 Sep; 30(5): 590-6. doi: 10.1002/jcla.21907.

Łastowska M, Jurkiewicz E, Trubicka J, Daszkiewicz P, Drogosiewicz M, Malczyk K, Grajkowska W, Matyja E, Cukrowska B, Pronicki M, Perek-Polnik M, Perek D, Dembowska-Bagińska B. Contrast enhancement pattern predicts poor survival for patients with non-WNT/SHH medulloblastoma tumours. *J Neurooncol* 2015; 123 (1): 65-73.

Łastowska M, Trubicka J, Niemira M, Paczkowska-Abdulsalam M, Karkucińska-Więckowska A, Kaleta M, Drogosiewicz M, Perek-Polnik M, Krętowski A, Cukrowska B, Grajkowska W, Dembowska-Bagińska B, Matyja E. Medulloblastoma with transitional features between Group 3 and Group 4 is associated with good prognosis. *J Neurooncol* 2018 Jun; 138(2): 231-240. doi: 10.1007/s11060-018-2797-5.

Materna-Kiryłuk A, Pollak A, Gawalski K, Szczawinska-Poplonyk A, Rydzynska Z, Sosnowska A, Cukrowska B, Gasperowicz P, Konopka E, Pietrucha B, Grzywa TM, Banaszak-Ziemska M, Niedziela M, Skalska-Sadowska J, Stawiński P, Śladowski D, Nowis D, Ploski R. Mosaic IL6ST variant inducing constitutive GP130 cytokine receptor signaling as a cause of neonatal onset immunodeficiency with autoinflammation and dysmorphism. *Hum Mol Genet* 2021 Apr 26; 30(3-4): 226-233. doi: 10.1093/hmg/ddab035.

Pracownicy naukowcy Pracowni od wielu lat zajmują się poszukiwaniem nowych biomarkerów w różnych chorobach, w tym w chorobach rzadkich, np. chorobie Wilsona. Ponadto Pracownia Immunologii ma liczne osiągnięcia w zakresie poznawania patomechanizmów chorób autoimmunizacyjnych i alergicznych, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia mikrobiomu jelitowego i bariery jelitowej w aktywacji procesów patologicznych, a także wpływu czynników genetycznych w rozwoju choroby trzewnej.

Piśmiennictwo

**Wysocka-Mincewicz M, Groszek A, Ambrozkiwicz F, Paziewska A, Dąbrowska M, Rybak A, Konopka E, Ochocińska A, Żeber-Lubecka N, Karczmarski J, Bierła JB, Trojanowska I, Rogowska A, Ostrowski J, Cukrowska B.** Combination of HLA-DQ2/-DQ8 Haplotypes and a single MSH5 gene variant in a Polish population of patients with type 1 diabetes as a first line screening for celiac disease? *J Clin Med* 2022 Apr 15; 11(8): 2223. doi: 10.3390/jcm11082223.

**Szymanska E, Bierła J, Dadalski M, Wierzbicka A, Konopka E, Cukrowska B, Kierkus J.** New non-invasive biomarkers of intestinal inflammation and increased intestinal permeability in pediatric inflammatory bowel diseases and their correlation with fecal calprotectin: a pilot study. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2022 Apr 19. doi: 10.23736/S2724-5985.22.03156-4.

**Ochocińska A, Wysocka-Mincewicz M, Groszek A, Rybak A, Konopka E, Bierła JB, 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 Jan 18; 14(3): 414. doi: 10.3390/nu14030414.

**Bierła JB, 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 liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021 Oct 1; 73(4): 455-462. doi: 10.1097/MPG.0000000000003128.

**Cukrowska B, Bierła JB, 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 Mar 29; 12(4): 946. doi: 10.3390/nu12040946.

**Sowińska A, Morsy Y, Czarnowska E, Oralewska B, Konopka E, Woynarowski M, Szymańska S, Ejmont M, Scharl M, Bierła JB, Wawrzyniak M, Cukrowska B.** Transcriptional and ultrastructural analyses suggest novel insights into epithelial barrier impairment in celiac disease. *Cells* 2020 Feb 24; 9(2): 516. doi: 10.3390/cells9020516.

**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 Oct 18; 10(10): 1541. doi: 10.3390/nu10101541.

**Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U.** Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota – Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2017 Nov 14; 23(42): 7505-7518. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505.

**Żeber-Lubecka N, Kulecka M, Ambrozkiwicz F, Paziewska A, Lechowicz M, Konopka E, Majewska U, Borszewska-Kornacka M, Mikula M, Cukrowska B, Ostrowski J.** Effect of *Saccharomyces boulardii* and mode of delivery on the early development of the gut microbial community in preterm infants. *PLoS One* 2016 Feb 26; 11(2): e0150306. doi: 10.1371/journal.pone.0150306.

## 2.4. Nowe technologie w Zakładzie Genetyki Medycznej

Magdalena Siuda, Anna Lewan, Marlena Młynek, Magdalena Pelc, Elżbieta Ciara, Krystyna Chrzanowska

Rozwój technologiczny na przestrzeni ostatnich lat zrewolucjonizował dziedzinę genetyki człowieka i poszerzył jej zastosowania poznawcze oraz w praktyce klinicznej. Zakończenie projektu poznania ludzkiego genomu Human Genome Project (2003 r.) otworzyło drogę dla wielkoskalowych badań molekularnych całego genomu. Zakład Genetyki Medycznej (ZGM) IPCZD nieustannie dąży do wprowadzania najnowocześniejszych metod biologii molekularnej, zgodnych z aktualnymi standardami krajowymi i międzynarodowymi, w diagnostyce chorób rzadkich. Działalność naukowa i diagnostyczna Zakładu koncentruje się na poznaniu istoty defektu chorób genetycznych oraz na zagadnieniach korelacji pomiędzy obrazem klinicznym a genotypem choroby. Wykonywane badania obejmują bardzo szeroki zakres specjalności klinicznych, w tym m.in. chorób metabolicznych, neurologicznych, gastroenterologicznych, immunologicznych, nefrologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych, zespołów wad z niepełnosprawnością intelektualną lub bez niej oraz innych chorób rzadkich i ciężkich.

Poprawa rozdzielczości technik cytogenetyki molekularnej umożliwiła rozpoczęcie w 2012 r. w Zakładzie badań z wykorzystaniem techniki porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. Array Comparative Genomic Hybridization; aCGH). Technika ta pozwala na analizę całego genomu w jednym badaniu o wysokiej rozdzielczości, umożliwiając identyfikację mikrodelekcji/duplikacji bez konieczności ukierunkowania badania na określony gen/locus, czyniąc tym samym mikromacierz uniwersalnym testem pierwszego wyboru w diagnostyce klinicznej chorych z niepełnosprawnością intelektualną, wadami rozwojowymi i dysmorfią. Od 2019 r. w Pracowni Cytogenetyki i Hodowli Tkanki prowadzone są ponadto badania z wykorzystaniem mikromacierzy CGH+SNP (ang. Single Nucleotide Polymorphism; SNP) jako narzędzia do poszukiwania podłoża molekularnego chorób uwarunkowanych disomią jednorodzicielską (pochodzenie obu chromosomów określonej pary od jednego rodzica), a także utratą heterozygotyczności bez zmiany liczby kopii sekwencji DNA.

Od 2013 r., we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w Zakładzie prowadzone są badania z wykorzystaniem technologii NGS (ang. Next Generation Sequencing; NGS). Dzięki współpracy specjalistów różnych dziedzin (diagnostów, biologów, lekarzy poszczególnych klinik IPCZD) w 2017 r. został opracowany panel diagnostyczny do szybkiej przesiewowej diagnostyki genetycznej pacjentów pediatrycznych z chorobami rzadkimi obejmujący wówczas ok. 1000 genów; zaktualizowana wersja liczy obecnie blisko 1300 genów. Narzędzie to pozwala ustalić molekularną przyczynę choroby u ok. 60% badanych pacjentów. W Pracowni Genetyki Molekularnej ZGM możliwe jest także wykonanie analizy o szerszym zakresie obejmującym badanie wszystkich sekwencji kodujących genomu, czyli exsomu (ang. Whole Exome Sequencing; WES) oraz umożliwiającej wielokrotne reanalizy eksomu. W przypadku braku uzyskania prawidłowego wyniku badania w pierwszym podejściu ogromną zaletą metody NGS jest możliwość



przeprowadzenia wielokrotnej reanalizy danych z sekwencjonowania w późniejszym czasie, gdy wiedza na temat podłoża genetycznego danej choroby będzie szersza lub fenotyp probanta ulegnie modyfikacji. Pracownia korzysta również z potoku przetwarzania danych, który jest stale ulepszany i rozbudowywany zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi. Do wykrywania zmian wykorzystywane są nie tylko klasyczne algorytmy, ale także nowoczesne rozwiązania nauczania maszynowego. Tak skonstruowany potok umożliwia detekcję zmian typu SNP (Single Nucleotide Polymorphism) i INDEL (Insertion-Deletion), jak również trudniejszych w wykryciu danych pochodzących z NGS krótkich odczytów, wariantów CNV (Copy Number Variation), stanowiących zmiany trudniejsze do wykrycia z wykorzystaniem danych pochodzących z NGS w technologii krótkich odczytów. Wszystkie wykryte zmiany są automatycznie klasyfikowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi ACMG-AMP (The American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology), co pozwala na zachowanie spójności i wiarygodności z obowiązującą powszechnie klasyfikacją.

Dzięki systematycznemu zabezpieczeniu materiału biologicznego i genetycznego od kilku dekad ZGM posiada materiał oraz bazę danych genetycznych dla ok. 30 000 pacjentów z chorobą rzadką, przy czym biobank wzbogacany jest rocznie o próbki od >2500 pacjentów. Zakład dysponuje ogromnym zbiorem ultrazadkiego materiału i danych, które można wykorzystać m.in. do badań naukowych w różnych dyscyplinach medycznych, tworzenia opracowań epidemiologicznych, rejestrów dla poszczególnych jednostek chorobowych lub grup chorób czy bazy danych częstościowych wariantów molekularnych w populacji polskiej. Prężne działanie Pracowni Genetyki Molekularnej przekłada się na sukcesywnie rozbudowywaną bazę populacyjną polskich pacjentów z rzadką chorobą genetyczną, tworzoną we współpracy z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym od 2013 r.

Zakład Genetyki Medycznej IPCZD kontynuuje realizację projektu utworzenia wysokospecjalistycznego laboratorium Rare-GenomePL do analiz wielkoskalowych, wykonującego kompletną procedurę sekwencjonowania nowej generacji. Dotychczas została utworzona infrastruktura lokalowa do wykonywania poszczególnych etapów analizy laboratoryjnej NGS. Obecnie prowadzone są prace nad wdrożeniem w ZGM samodzielnej infrastruktury informatycznej do gromadzenia i analizy danych NGS, która umożliwi samodzielną analizę postlaboratoryjną, ale także przyszłe wprowadzenie i rozwój innowacyjnych narzędzi bioinformatycznych. Planowane pozyskanie platformy do sekwencjonowania pozwoli ZGM na rozwinięcie i zwiększenie zakresu badań naukowych obejmujących nauki omiczne: genomiczne, transkryptomyczne i epigenetyczne.

Pracownia Genetyki Molekularnej dysponuje profesjonalnym zespołem biologów, biotechnologów, diagnostów i bioinformatyków, którzy posiadają doświadczenie w analizie i interpretacji danych molekularnych, w tym NGS, o czym świadczą realizowane liczne projekty badawcze oraz powstałe w ich wyniku publikacje. Ponadto ścisła współpraca z lekarzami Poradni Genetycznej ZGM, którzy są specjalistami w dziedzinie genetyki klinicznej oraz specjalistami w zakresie różnych innych dziedzin medycyny pracującymi w klinikach IPCZD, ułatwia właściwą klasyfikację genotypowo-fenotypową. Pracownicy ZGM IPCZD

uczestniczą w wielu projektach wykorzystujących technologię NGS, finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), Agencję Badań Medycznych (ABM) oraz z subwencji ministra edukacji i nauki.

#### Piśmiennictwo

Yepez VA, Gusic M, Kopajtich R, Mertes C, Smith NH, Alston ChL, Ban R, Beblo S, Berutti R, Blessing H, Ciara E, Distelmaier F, Freisinger P, Haeberle J, Hayflick SJ, Hempel M, Itkis YS, Kishita Y, Klopstock T, Krylova TD, Lamperti C, Lenz D, Makowski C, Mosegaard S, Mueller MF, Munoz-Pujol G, Nadel A, Ohtake A, Okazaki Y, Procopio E, Schwarzmayr T, Smet J, Staufner C, Stenton SL, Strom TM, Terrile C, Tort F, van Coster R, Vanlander A, Wagner M, Xu M, Fang F, Ghezzi D, Mayr JA, **Piekutowska-Abramczuk D**, Ribes A, Roetig A, Taylor RW, Wortmann SB, Murayama K, Meitinger T, Gagneur J, Prokisch H. Clinical implementation of RNA sequencing for Mendelian disease diagnostics/ *Genome Medicine*, 2022: Vol. 14, Nr 1, Article 38.

Scala M, Wortmann SB, Kaya N, Stellingwerff MD., Pistorio A, Glamuzina E, van Karnebeek CD, Skrypnik C, **Iwanicka-Pronicka K**, **Piekutowska-Abramczuk D**, Ciara E, Tort F, Sheidley B, Poduri A, Jayakar P, Jayakar A, Upadia J, Walano N, Haack TB, Prokisch H, Aldhalaan H, Karimiani EG, Yildiz Y, Ceylan AC, Santiago-Sim T, Dameron A, Yang H, Toosi MB, Ashrafzadeh F, Akhondian J, Imannezhad S, Mirzadeh HS, Maqbool S, Farid A, Al-Muhaizea MA, Alshwameen MO, Aldowsari L, Alsagob M, Alyousef A, AlMass R, AlHargan A, Alwadei AH, AlRasheed MM, Colak D, Alqudairy H, Khan S, Lines MA, Cazorla M, Angeles G, Ribes A, Morava E, Bibi F, Haider S, Ferla MP, Taylor JC, Alsaif HS, Firdous A, Hashem M, Shashkin C, Koneev K, Kaiyrzhanov R, Efthymiou S, Genomics Queen S, Schmitt-Mechelke T, Ziegler A, Issa Mahmoud Y, Elbendary HM, Striano P, Alkuraya FS, Zaki MS, Gleeson JG, Barakat TS, Bierau J, van der Knaap MS, Maroofian R, Houlden H. Clinico-radiological features, molecular spectrum, and identification of prognostic factors in developmental and epileptic encephalopathy due to inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase) deficiency. *Human Mutation*, 2022: Vol. 43, Nr 3, s. 403-419.

Stenton SL, Tesarova M, Sheremet NL, Catarino CB, Carelli V, **Ciara E**, Curry K, Engvall M, Fleming LR, Freisinger P, **Iwanicka-Pronicka K**, **Jurkiewicz E**, Klopstock T, Koenig MK, Kolarova H, Kousal B, Krylova T, La Morgia C, Noskova L, **Piekutowska-Abramczuk D**, Russo SN, Stranecky V, Tothova I, Träisk F, Prokisch H. DNAJC30 defect: a frequent cause of recessive Leber hereditary optic neuropathy and Leigh syndrome. *Brain*, 2022: Vol. 145, Nr 5, s. 1624-1631.

Stenton SL, **Piekutowska-Abramczuk D**, Kulterer L, Kopajtich R, Claeys KG, **Ciara E**, Eisen J, Płoski R, **Pronicka E**, **Malczyk K**, Wagner M, Wortmann SB, Prokisch H. Expanding the clinical and genetic spectrum of FDXR deficiency by functional validation of variants of uncertain significance. *Human Mutation*, 2021: Vol. 42, Nr 3, s. 310-319.

**Janic A**, **Halat-Wolska P**, **Obrycki Ł**, **Ciara E**, **Wójcik M**, **Pludowski P**, **Wierzbička A**, **Kowalska E**, **Książyk J**, **Kułaga Z**, **Pronicka E**, **Litwin M**. Long-term outcome of the survivors of infantile hypercalcaemia with CYP24A1 and SLC34A1 mutations. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021: Vol. 36, Nr 8, s. 1484-1492.

### **2.5. Pracownia Hormonów Steroidowych i Zaburzeń Metabolizmu i Pracownia Wad Metabolicznych Zakładu Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej**

Teresa Stradomska, Anna Bogdańska, Aldona Wierzbička-Rucińska, Agnieszka Czajkowska, Anna Siejka

## Diagnostyka biochemiczna wrodzonych wad metabolizmu – wdrożone metody analityczne

Choroby rzadkie – wrodzone wady metabolizmu to schorzenia, w których na skutek defektu kodu genetycznego dochodzi do zaburzeń biochemicznych na szlaku metabolicznym. Do tej pory zidentyfikowano ok. 7000 jednostek chorobowych. Wiele z tych chorób ujawnia się po urodzeniu lub w wieku dziecięcym, często charakteryzują się ciężkim, przewlekłym przebiegiem. Defekt genetyczny skutkuje blokadą reakcji na danym szlaku biochemicznym i w konsekwencji w płynach ustrojowych obserwujemy nadmiar lub niedobór określonych metabolitów, jak również dodatkowe metabolity patologiczne powstające w wyniku reakcji alternatywnych. Detekcja i analiza tych metabolitów, biomarkerów chemicznych dla określonej choroby lub grupy chorób są kluczowe w diagnostyce wrodzonych wad metabolicznych. Szybka i wiarygodna diagnostyka analityczna jest niezmiernie ważna, gdyż z jednej strony często ratuje życie pacjenta, w niektórych schorzeniach umożliwia wprowadzenie właściwego leczenia, a z drugiej chroni go przed długotrwałym, uciążliwym i kosztownym procesem diagnostycznym.

Proces analityczny umożliwiający rozdział i identyfikację złożonych związków chemicznych, biomarkerów różnych defektów metabolicznych z matrycy biologicznej wymaga zastosowania wysokospecjalistycznej aparatury instrumentalnej. Głównie są to urządzenia oparte na procesie rozdziału chromatograficznego sprzężone z systemami detekcji o wysokiej czułości, zapewniające równocześnie wysoką specyficzność analizy instrumentalnej. W naszym laboratorium stosowane są układy: chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (GC-MS), chromatografia gazowa sprzężona z detektorem wychwytu elektronów (GC-ECD), tanemowa spektrometria mas (TANDEM MS-MS), chromatografia cieczowa (HPLC), chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). IPCZD był pierwszym ośrodkiem w Polsce, w którym na bazie autorsko opracowanych metod wdrożono oznaczanie odpowiednich biomarkerów stosowanych w diagnostyce chorób rzadkich.

Są to następujące procedury diagnostyczne:

- Analiza profilu steroidowego w moczu metodą GC-MS (chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas) obejmująca identyfikację ponad 40 metabolitów z jednej próbki. Steroidogeneza jest jednym z najważniejszych procesów komórkowych, w którym na bazie cholesterolu tworzą się trzy główne grupy steroidów mineralokortykoidy, glikokortykosteroidy i androgeny nadnerczowe. Analiza chemiczna profilu obejmuje nie tylko detekcję poszczególnych metabolitów, ale również oszacowanie ich wzajemnych relacji, co jest niezwykle istotne w ocenie kompleksowej homeostazy steroidów. Badanie to umożliwia identyfikację zaburzeń procesu steroidogenezy, zarówno wrodzonych, jak i nabytych defektów biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych (dr Marek Daniewski, dr hab. Ewa Małunowicz), 1990 r. – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce.**
- Analiza profilu kwasów organicznych (ang. *organic acid*, OA) w moczu metodą GC-MS będąca podstawą w rozpoznawaniu wad wrodzonych metabolizmu umożliwia diagnostykę ok. 40 różnych defektów związanych z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów, węglowodanów, aminokwasów oraz zaburzeniami

produkcji energii, a także uszkodzeń spowodowanych niedotlenieniem, zaburzeniami pasażu jelitowego, zatrucia lekami. Diagnostyka opiera się na identyfikacji markerów specyficznych dla danego deficytu u pacjentów z grupy ryzyka genetycznego, często przed pojawieniem się objawów choroby oraz po wystąpieniu pierwszych objawów, dzięki czemu można zapobiec niekorzystnym następstwom rozwoju choroby. Analiza OA została wdrożona w IPCZD w 1990 r. przez prof. Zbigniewa Mielniczuka i dr Wandę Gradowską – **badanie unikatowe**.

- Badanie profilu izoform transferyny w surowicy metodą elektroogniskowania (IEF) jako markera w diagnostyce pierwotnych (CDG I, CDG II, CDG I/II) i wtórnych (galaktozemia, fruktozemia) zaburzeń glikozylacji białek. Nieprawidłowy wzór izoform transferyny obserwuje się także u noworodków w pierwszych tygodniach życia, w nadużywaniu alkoholu, u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby czy z zakażeniem drobnoustrojami produkującymi neuroaminidazę. Analiza izoform transferyny pozwala zidentyfikować ponad 50 podtypów CDG. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię kliniczną tej grupy wrodzonych wad metabolizmu obejmującą uszkodzenia o różnym nasileniu w obrębie wielu narządów i układów wskazane jest oznaczanie izoform transferyny we wszystkich przypadkach przewlekłych chorób o nieustalonej etiologii, w szczególności z przewagą objawów ze strony układu nerwowego (dr n. med. Maciej Adamowicz), 1995 r. – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce**.
- Analiza ilościowa poziomów bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) i kwasu fitanowego w surowicy metodą GC /GC-MS, wprowadzona w ramach realizacji projektu KBN „Oznaczanie poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w chorobach peroksysomalnych”. W chorobach peroksysomalnych wrodzony defekt genetyczny ujawnia się na poziomie białka enzymatycznego lub transportowego lub biogenezy peroksysomu. Oznaczanie poziomu VLCFA jest stosowane jako różnicujące badanie analityczne w panelu diagnostycznym wrodzonych wad metabolicznych i jako podstawowe kryterium biochemiczne w rozpoznawaniu chorób peroksysomalnych. Analiza VLCFA została wdrożona w IPCZD w 1996 r. przez dr hab. Teresę J. Stradomską. Jest to badanie wyskospecjalistyczne wykonywane w niewielu ośrodkach na świecie, klasyfikowane jako *extremely specialized* (X-ALD database) – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce**.
- Analiza metabolitów pośrednich na szlaku biosyntezy cholesterolu umożliwiającą diagnostykę zespołu Smitha-Lemliego-Opitza (SLOs). SLOs to choroba spowodowana mutacją w genie kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu (7-DHC), która skutkuje akumulacją tego związku we krwi i w tkankach. W naszym ośrodku prowadzona jest diagnostyka pre- i postnatalna, charakterystyczne metabolity pochodzenia płodowego oznaczane są w próbce moczu matki, w płynie owodniowym lub we krwi dziecka (dr Wanda Gradowska, dr hab. Ewa Małunowicz), 1998 r. – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce**.
- Analiza kompleksu parametrów gospodarki lipidowej w kierunku wrodzonych zaburzeń szlaków lipidowych, w tym diagnostyka dyslipidemii, hipertriglicerydemii, abetalipoproteinemii i niedoboru LCAT (dr Aldona

Wierzbicka-Rucińska), 1999 r. – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce.**

- Oznaczanie neurotransmiterów (metabolity amin biogennych, pteryny, 5-metylotetrahydrofolian) w ramach diagnostyki wrodzonych zaburzeń przewodnictwa nerwowego w większości chorób neurologicznych (mgr Kazimierz Kozłowski, mgr Katarzyna Kuśmierska) – 2007 r.
- Różnicowanie hipertransaminazemii, makroAST. Makroenzymy to kompleksy enzymów z immunoglobulinami IgG, rzadziej z IgA, lub to kompleksy enzymów ze związkami takimi jak lipoproteiny i glikoproteiny. Wzrost aktywności w surowicy krwi enzymu aminotransferazy asparaginianowej (AST) może być spowodowany występowaniem zjawiska makroAST. Badanie wprowadzone w 2008 r. przez dr Aldonę Wierzbicką-Rucińską w ramach realizacji zadania statutowego 151/06 „Makroenzymy – przydatność diagnostyczna, obserwacje kliniczne u dzieci” – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce.**
- Analiza profilu polioli w moczu w celu identyfikacji defektów metabolicznych związanych z zaburzeniem przemian na szlaku pentozofosforanowym będąca podstawą w diagnostyce deficytu transaldolazy (TALDO) i deficytu izomerazy rybozo-5-fosforanowej. Badanie zostało wdrożone przez dr hab. Teresę J. Stradomską w 2010 r. w ramach grantu KBN/NCN „Badanie poziomów polioli metodą chromatografii gazowej jako markerów nowej grupy chorób metabolicznych związanych z zaburzeniami przemian na szlaku pentoz”. Efektem tych prac było opisanie pierwszych dwóch pacjentów z TALDO zdiagnozowanych w Polsce. IPCZD należy do grupy kilku ośrodków w świecie wykonujących tę procedurę – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce.**
- Oznaczanie ilościowe S-adenozylometioniny (SAM), S-adenozylhomocysteiny (SAH) w osoczu metodą tandemowej spektrometrii mas (LC/MS/MS) przydatnej w diagnostyce wrodzonych wad metabolizmu obejmujących homocystynurię oraz mniej poznane i rzadko wykrywane defekty związane z cyklem aktywowanego metylu, tj. deficyt transferazy adenozylometioninowej (MATI/III); deficyt transferazy glicylometioninowej (GNMT); deficyt hydrolazy adenozylohomocysteiny (SAHH), deficyt kinazy adenozyliny (ADK). Deficyty te manifestują się klinicznie w różny sposób w różnym wieku, mogą przebiegać bezobjawowo, a ich wczesne rozpoznanie umożliwi w niektórych przypadkach skuteczne leczenie zapobiegające rozwojowi ciężkiej choroby. Analiza SAM, SAH w osoczu została wdrożona w 2014 r. przez dr Annę Bogdańską. IPCZD jest jedynym ośrodkiem w Polsce i nielicznym w świecie oferującym to unikatowe badanie – **badanie unikatowe, jedyny ośrodek w Polsce.**

## **Wdrożone procedury i unikatowe opracowania**

### **Skrining selektywny wrodzonych wad metabolizmu**

Od początku lat 90. XX w. w Pracowni Wad Metabolicznych we współpracy z Kliniką Chorób Metabolicznych i ośrodkami pediatrycznymi całego kraju prowadzono skrining selektywny w kierunku rozpoznawania rzadkich wrodzonych wad metabolizmu. Analizę profilu kwasów organicznych (OA)

wykonywano w moczu metodą GC-MS. Wczesne rozpoznawanie wrodzonych wad metabolizmu ma niepodważalne znaczenie, ponieważ może zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu OUN u chorych noworodków poprzez wczesne zastosowanie odpowiedniego leczenia. Za autorskie opracowanie schematu skryningu selektywnego w kierunku rzadkich wad metabolizmu dr Wanda Gradowska, dr Magdalena Pajdowska, prof. Ewa Pronicka, prof. Jolanta Sykut-Cegielska w 2001 r. otrzymały Nagrodę Ministra Zdrowia za szczególne osiągnięcia w dziedzinie ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

**Cegielska J, Pronicka E, W Gradowska W, Kaczmarewicz E, Kurył T, Ługowska A, Sawnor-Korszyńska D, Stradomska TJ.** Skryning selektywny w kierunku wrodzonych błędów metabolizmu – stan obecny i plany na przyszłość. *Pediatr Pol* 1997; (Sup.6), 99-102.

**Januszewicz P, Pronicka E, Cabalska B, Pietrzyk JA, Latos-Bieleńska A, Szczapa J, Sykut-Cegielska J, Gradowska W.** Skryning selektywny w kierunku genetycznych chorób metabolicznych. Zalecenia Zespołu Ekspertów powołanego przez przewodniczącego Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w dziedzinie pediatrii oraz w dziedzinie medycyny szkolnej. *Pediatr Pol* 1999; 74(2), 191-192.

### **Kompleksowe opracowanie procedury oznaczania VLCFA**

Aby dana procedura analityczna spełniała kryteria wiarygodnej metody diagnostycznej, powinna być precyzyjnie przeprowadzona walidacja metody, określenie wpływu czynników zewnętrznych (leki, dieta) na wynik analizy, jak również staranne opracowanie wartości referencyjnych. Wyznaczenie dokładnej charakterystyki procedury analitycznej jest gwarancją rzetelnej wartości diagnostycznej wyniku analizy biochemicznej. W IPCZD opracowano wartości referencyjne, jak również normy diagnostyczne VLCFA dla hemi- i heterozygot w adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X oraz dla chorób zaburzeń biogenezy peroksysonu w populacji polskiej. Ustalono również wpływ czynników dietetycznych i fizjologicznych na wartość diagnostyczną wyniku oznaczania VLCFA.

Natomiast w ramach realizacji grantu KBN „Zespół Retta – ocena kliniczna i biochemiczna” wykazano, że VLCFA może być również stosowana jako marker drugiego rzutu w diagnostyce zespołu Retta.

Piśmiennictwo

**Stradomska TJ, Tylki-Szymańska A.** Serum VLCFA levels determined by gas chromatography in the diagnosis of peroxisomal disorders. *Folia Neuropathol* 2009; 47(4); 306-313.

**Stradomska TJ, Bachański M, Pawłowska J, Syczewska M, Stolarczyk A, Tylki-Szymańska A.** The impact of a ketogenic diet and liver dysfunction on serum Very Long-Chain Fatty Acids levels, *Lipids* 2013; 44; 405-409.

**Stradomska TJ, Tylki-Szymańska A, Bentkowski Z.** Very long - chain fatty acids in Rett syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 226-229.

Na obecnym etapie wiedzy szczegółowy patomechanizm chorób peroksysonalnych nie jest znany, przyjmuje się jednak, że VLCFA są głównym czynnikiem sprawczym odpowiedzialnym za neurodegenerację układu nerwowego. W grupie chorych z zaburzeniem biogenezy peroksysonu wykazano, że poziom VLCFA koreluje ze stopniem ciężkości choroby i jest markerem predykcyjnym dla chorób zaburzenia biogenezy peroksysonu.

Piśmiennictwo

**Stradowska TJ, Syczewska M, Jamróz E, Pleskaczyńska A, Kruczek P, Ciara E, Tylki-Szymańska A.** Serum very long-chain fatty acids (VLCFA) levels as predictive biomarkers of diseases severity and probability of survival in peroxisomal disorders. *PLoS One* 2020; Vol. 15, Nr 9, s. e0238796.

### **Ocena zdolności prokreacyjnych u chorych z adrenoleukodystrofią sprzężoną z chromosomem X**

W wypadku zaburzeń utleniania VLCFA cząsteczki kwasów akumulują się w tkankach i płynach ustrojowych. Pacjenci z adrenoleukodystrofią prezentują niewydolność nadnerczy, hypogonadyzm, niski poziom testosteronu. Poddaliśmy ocenie zdolności prokreacyjne mężczyzn z adrenomielenopatią (AMN) z zastosowaniem analizy VLCFA w metodzie skriningu rodzinnego. Wykazano, że wskaźnik oceny zaburzenia zdolności prokreacyjnych mężczyzn z AMN jest niewiele wyższy od wykazywanej niepełności par w Polsce.

Piśmiennictwo

**Stradowska TJ, Kubalska J, Janas R, Tylki-Szymańska A.** Reproductive function in men affected by of X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012; 166; 291-294.

### **Udział w tworzeniu międzynarodowej sieci zajmującej się zaburzeniami glikozylacji w ramach projektu KE**

W latach 2000–2010 IPCZD wniósł znaczący wkład w tworzenie międzynarodowej sieci zajmującej się zaburzeniami glikozylacji w ramach projektu Komisji Europejskiej EUROGLYCAN i EUROGLCANET.

W ramach V Ramowego Programu Komisji Europejskiej od 2000 do 2003 r. Pracownia Wad Metabolizmu realizowała grant EUROGLYCAN (EUROpean action on GLYCAN defects) „Metodyczne podejście celem zrozumienia, rozpoznawania i leczenia wrodzonych zaburzeń glikozylacji, nowej grupy chorób metabolicznych spowodowanych defektami glikozylacji białek” kierowany przez prof. Gerta Matthijsa z Uniwersytetu w Leuven. Kolejne etapy projektu były realizowane w latach 2005–2009 w ramach grantu „Congenital Disorders of Glicosylation: a European network for the advancement of reaserch, diagnosis and treatment of growing group of rare disorders” – acronim EUROGLCANET.

Piśmiennictwo

Morava E, Lefeber DJ, Urban Z, De Meirleir L, Meinecke P, Gillessen-Kaesbach G, **Sykt-Cegielska J, Adamowicz M**, Salafsky I, Ranells J, Lemyre E, van Reeuwijk J, Brunner HG, Wevers RA. Defining the phenotype in an autosomal recessive cutis laxa syndrome with a combined congenital defect of glycosylation. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(1), 28-35.

Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, Dirk J, Lefeber DJ, Fischer B, Dimopoulou A, Aldinger A, Choi J, Davis EC, Abuelo DN, **Adamowicz M**, Al-Aama J, Basel-Vanagaite L, Fernandez B, Grealley MT, Gillessen-Kaesbach G, Kayserili H, Lemyre E, Tekin M, Türkmen S, Tuysuz T, Yüksel-Konuk B, Mundlos S, Van Maldergem L, Wevers RA, Urban Z. Loss-of-function mutations in ATP6VOA2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Hum Mol Genet* 2009; 18(12), 2149-2165.

Cantagrel V, Lefeber DJ, Ng BG, Guan Z, Silhavy JL, Bielas SL, Lehle L, Hombauer H, Adamowicz M, Swiezewska E, De Brouwer AP, Blümel P, Sykut-Cegielska J, Houliston S, Swistun D, Ali BR, Dobyns WB, Babovic-Vuksanovic D, van Bokhoven H, Wevers RA, Raetz CRH, Freeze HH, Morava E, Al-Gazali L, Gleeson JG. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell* 2010; 142(2), 203-217.

## **Odkrycie nieprawidłowego wzoru izoform transferyny u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy**

WIPCZD w 1995 r. po raz pierwszy zaobserwowano nieprawidłowy wzór izoform transferyny u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy, co stworzyło możliwość opracowania metody monitorowania leczenia tego schorzenia.

Piśmiennictwo

**Adamowicz M, Pronicka E.** Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome-like transferrin isoelectric focusing pattern in untreated fructosaemia. *Eur J Pediatr* 1996; 155(4), 347-348.

**Pronicka E, Adamowicz M, Kowalik A, Płoski R, Radomyśka B, Rogaszewska M, Rokicki D, Sykut-Cegielska J.** Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. *Pediatric Research* 2007; 62(1), 101-105.

## **Odkrycie nowych zaburzeń procesu steroidogenezy**

Od lat 90. Instytut, dysponując odpowiednią aparaturą i metodyką, prowadził prace nad zaburzeniem procesu steroidogenezy. We współpracy z ośrodkami zagranicznymi zaowocowało to identyfikacją nowych typów defektów. Odkryto m.in. nowy defekt steroidogenezy wynikający z niedoboru oxydoreduktazy P450, nowy typ wrodzonego przerostu kory nadnerczy (wpn).

Piśmiennictwo

Shackleton CHL, Marcos J, **Małunowicz E, Szarras-Czapnik M, Jira P, Taylor N, Murphy N, Crushell E, Gottschalk ME, Hauffa BP, Cragun DL, Hopkin RJ, Masanori A, Arlt W.** Biochemical diagnosis of Antley-Bixler syndrome by steroid analysis. *Am J Hum Gen* 2004; 128A(3), 223-231.

Arlt W, Walker EA, Draper N, Ivison HE, Ride JP, Hammer F, Chalder SM, **Borucka-Mankiewicz M, Hauffa BP, Małunowicz E, Stewart PM, Shackleton CHL.** Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 2004; 363(9427), 2128-2135.

Lavery GG, Walker EA, Tiganescu A, Ride JP, Shackleton CHL, Tomlinson JW, Connell JMC, Ray DW, Biason-Lauber A, **Małunowicz E, Arlt W, Stewart PM.** Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency. *J Clin Endocrinol & Met* 2008; 93(10), 3827-3832.

Pomaski J, Bossowski A, **Romer T, Małunowicz E, Ginalska-Malinowska M, Szalecki M.** Opis leczenia jedyne go na świecie rozpoznanego przypadku pacjenta płci męskiej z WPN w przebiegu niedoboru HSD11beta-1. *Endokrynol Pediatr* 2010; 9(1), 111.

Krone N, Reisch N, Idkowiak J, Dhir V, Ivison H, Hughes B, Rose I, O'Neil D, Vijzelaar R, Smith M, Macdonald F, Cole TR., Adolphs N, Barton JS, Blair E, Braddock SR, Collins F, Cragun DL, Dattani M, Day R, Dougan S, Feist M, Gottschalk ME, Gregory JW, Haim M, Harrison R, Olney A, Hauffa BP, Hindmarsh PC, Hopkin RJ, Jira PE, Kempers M,



Kerstens MN, Khalifa M, Kohler B, Maiter D, Nielsen S, O'Riordan SM, Roth CL, Shane KP, Silink M, Stikkelbroeck NM, Sweeney E, Szarras-Czapnik M, Waterson J, Williamson L, Hartmann MF, Taylor NF, Wudy SA, Małunowicz E, Shackleton CHL, Arlt W. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol & Met* 2012; 97(2), e257-e267.

### **Nowo odkryte choroby metaboliczne**

W latach 2016–2018 IPCZD, we współpracy z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym i Gdańskim Uniwersytetem Medycznym, uczestniczył w badaniach nad identyfikacją nowo odkrytej metabolicznej choroby neurologicznej z defektem elongazy ELOVI. Rozpoznanie prowadzono u dwóch polskich pacjentów z dysmorfia, zaburzeniami neurologicznymi i zmianami skórnymi.

#### Piśmiennictwo

Kutkowska-Kaźmierczak A, Rydzanicz M, Chlebowski A, Kłosowska-Kosicka K, Mika A, Gruchota J, Jurkiewicz E, Kowalewski C, Pollak A, Stradomska TJ, Kmieć T, Jakubowski R, Gasperowicz P, Walczak A, Śladowski D, Jankowska-Steifer E, Korniszewski L, Kosińska J, Obersztyn E, Nowak W, Śledziński T, Dziembowski A, Płoski R. Dominant ELOVL1 mutation causes neurological disorder with ichthyotic keratoderma, spasticity, hypomyelination and dysmorphic features. *J Med Gen* 2018; 55(6), 408-414.

### **Opracowanie i wdrożenie do panelu badań diagnostyki mykologicznej procedury oznaczania stężeń D-/L-arabinitolu jako markera zakażeń grzybiczych z rodzaju *Candida***

W latach 1995–2012 IPCZD realizował kilka opracowanych koncepcyjnie w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej projektów badawczych, których celem było wprowadzenie do diagnostyki mykologicznej nowego biomarkera zakażeń grzybiczych. Były to kolejno granty KBN: „Wczesna diagnostyka zakażeń drożdżakami z rodzaju *Candida* u chorych z obniżoną odpornością immunologiczną”, „Poziom D-/L-arabinitolu oraz obecność materiału genetycznego grzyba w moczu, jako markery wczesnego wykrywania zakażeń drożdżakowych u wcześniaków i noworodków” oraz „Diagnostyka i ocena skuteczności monitorowania leczenia zakażeń grzybiczych z rodzaju *Candida* w oparciu o oznaczanie poziomu D-/L-arabinitolu metodą GC”. W wyniku tych prac powstało, jako pierwsze w świecie, opracowanie wartości prawidłowych poziomów enancjomerów D-/L-arabinitolu, markera zakażeń grzybiczych z rodzaju *Candida* u dzieci w wieku rozwojowym. To dało podstawę do wyznaczenia wartości referencyjnych i wartości cut-off tego biomarkera u dzieci w wieku rozwojowym, co wraz z oceną stabilności próbek biologicznych umożliwiło wprowadzenie oznaczania poziomu D-/L-arabinitolu do diagnostyki mikologicznej i zastosowanie w monitorowaniu skuteczności terapii przeciwgrzybiczej.

#### Piśmiennictwo

Stradomska TJ, Mielniczuk Z. Gas chromatographic determination of D-/L-arabinitol ratio in healthy Polish children. *J Chromatogr B* (2002) (773), 175-181

Stradomska TJ, Milewska-Bobula B, Bauer A, Dąbkowska M, Mielniczuk Z, Syczewska M, Dzierżanowska D. Urinary D-arabinitol/L-arabinitol levels in infants undergoing long-term antibiotic therapy. *J Clin Microbiol* 2005 Oct; 43(10), 5351-5354.

Stradomska TJ, Sobielarska D, Mielniczuk Z, Jagiellovicz D, Syczewska M, Dzierżanowska D. Determination of urinary D- /L-arabinitol ratios as a biomarker for

### Terapia monitorowana

W Pracowni Farmakokinetyki od końca lat 90. sukcesywnie we współpracy z klinicystami IPCZD było wdrażane monitorowanie stężeń oznaczanych leków. Kolejno opracowano oznaczanie mitotanu (nowotwory kory nadnerczy), pyrimethaminy (wrodzone zakażenia toksoplazmozą), 6-thioguaniny (choroby autoimmunologiczne jelit) oraz NTBC (terapia tyrozinemii typu I). We współpracy z Kliniką Niemowlęcą opracowano, wraz z protokołem dawkowania leku, schemat leczenia cytomegalii u noworodków za pomocą gancyklowiru.

#### Piśmiennictwo

Lipka B, Milewska-Bobula B, Filipek M. Plasma concentration of pyrimethamine in infants treated for congenital toxoplasmosis, *Pediatric Research* 2010; Vol. 68(Supl. 1), 439.

Pohorecka M, Wawer ZT, Filipek M, Sykut-Cegielska J, Pronicka E, Pharmacokinetics of NTBC (nitisinone) following a single dose to 5 children with tyrosinemia type I, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2008; Vol. 31(Supl. 1), 5.

Kozłowski K, Idzik M, Milewska-Bobula B, Dunin-Wąsowicz D, Łysoń-Wojciechowska G. Population pharmacokinetics of gancyclovir applicated in newborns and infants with congenital symptomatic cytomegaly. 10th Page Meeting Basel, Switzerland, 2001.06.07–2001.06.08.

Milewska-Bobula B, Idzik M, Dunin-Wąsowicz D, Marciński P, Kassur-Siemieńska B, Bauer A, Kowalska A, Witkowska-Vogtt E, Kapusta M, Kozłowski K. Zastosowanie gancyklowiru w leczeniu zmian w wątrobie w przebiegu objawowej cytomegalii wrodzonej. *Pediatr Pol* 2001; 76(2), 85-90.

### Ocena przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego

W latach 2006–2010 w ramach prac prowadzonych w dwóch grantach: KBN-u „Ocena przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego u wcześniaków z hemodynamicznie czynnym przetrwałym przewodem tętniczym (PDA)” oraz Fundacji Nutricia „Intestinal permeability changes in the preterm in the first days of life. The influence of different enteral feeding schemes on mucosal barrier permeability changes” prowadzono prace nad oceną przepuszczalności jelitowej u wcześniaków. W późniejszym okresie dokonano również analizy przepuszczalności jelitowej u dzieci z podejrzeniem zakażenia grzybiczego.

#### Piśmiennictwo

Musialik-Świetlińska E, Stradomska TJ, Brożek G, Zejda J, Goc B, Więcek-Włodarska D, Marciniak S, Świetliński J. Effect of perinatal asphyxia and patent ductus arteriosus on gut mucosal permeability in premature babies. *Arch Dis Child* 2008; 93(Supl II), A320.

Dangel T, Januszaniec A, Stradomska TJ, Murawska M, Karkowska M, Kozera K. Diagnostyka kandydozy i przepuszczalności jelitowej u pacjentów Warszawskiego Hospicjum dla Dzieci. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2), 58-69.

## 2.6. Diagnostyka immunologiczna w transplantologii i w pierwotnym niedoborze odporności

Barbara Piątosza

Początki Pracowni Zgodności Tkankowej sięgają 1979 r., gdy w ramach Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej zaczęto wykonywać pierwsze badania antygenów HLA klasy I, z wykorzystaniem testów mikrolimfocytotoksycznych i surowic pochodzących częściowo ze źródeł komercyjnych, a częściowo z darowizny od Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute of Health) w Stanach Zjednoczonych. Wkrótce rozpoczęto wykonywanie badań przeciwciał antylimfocytarnych z panelem dawców. Próby krzyżowe, początkowo w ramach przygotowania pacjentów do przeszczepienia od dawcy spokrewnionego, zaczęto wykonywać w połowie lat 80. W tym samym czasie oznaczano też antygeny HLA klasy II za pomocą testu mikrolimfocytotoksycznego zależnego od dopełniacza, z użyciem limfocytów B izolowanych na wacie nylonowej.

Nowa jakość w badaniach antygenów HLA w postaci metod genetycznych pojawiła się wraz z pierwszym termocyklerem otrzymanym w darze w 1996 r. od Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Poza oznaczeniami antygenów HLA dla pacjentów dziecięcych oczekujących na przeszczepienie nerki technika ta została wykorzystana w badaniach m.in. związku antygenów HLA z cukrzycą i kardiomiopatią rozstrzeniową. Obecnie badania antygenów HLA wykonywane są metodami biologii molekularnej dla antygenów HLA-A, B, C, DR, DQ, DP na poziomie niskiej rozdzielczości.

Piśmiennictwo

**Brett-Chruściel J, Piontek E, Witkowski D, Piątosza B, Janas R.** Czynniki genetyczne i immunologiczne a ryzyko zachorowania rodzeństwa dzieci chorych na cukrzycę typu 1. *Endokrynol Ped* 2003; 2(4): 17-28.

Bilińska ZT, Michalak E, Piątosza B, Grzybowski J, Skwarek M, Deptuch TW, Kuśmierczyk-Droszcz B, Piotrowski W, Rużyło W. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for clinical and immunogenetic heterogeneity. *Med Sci Mon* 2003; 9(5): CR219-226.

Bilińska ZT, Piątosza B, Kruk M, Grzybowski J, Demkow M, Michalak E, Rużyło W. Częstość występowania alleli DRB1\* i DQB1\* u chorych na kardiomiopatię rozstrzeniową. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2002; 13(73): 18-20.

Od początku programu transplantacji nerek w Centrum Zdrowia Dziecka Pracownia aktywnie uczestniczy w przygotowaniu pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki i wątroby od strony immunologicznej. Badana jest obecność przeciwciał antylimfocytarnych wiążących dopełniacz w testach limfocytotoksycznych i testach fazy stałej, obecność przeciwciał anti-HLA w klasie IgG w testach fazy stałej oraz wykonywane są próby krzyżowe umożliwiające ocenę obecności przeciwciał antylimfocytarnych zależnych i niezależnych od dopełniacza, skierowanych przeciwko antygenom zgodności tkankowej potencjalnego dawcy narządu.

Ze względu na działania uboczne leczenie przeciwciałami mono- i poliklonalnymi wymaga ścisłego monitorowania i dostosowania dawki do efektów mierzonych liczbą komórek docelowych przed kolejnym podaniem leku. Stosowane w latach 90. w leczeniu odrzucania komórkowego jedynie wówczas

dostępne przeciwciała monoklonalne OKT3 było źródłem różnych powikłań, w tym skutków burzy cytokinowej wywołanej rozpadem limfocytów T pod wpływem działania leku. We współpracy z Kliniką Nefrologii i Transplantacji Nerek opracowano wówczas schemat leczenia oparty na dawce leku dostosowanej do liczby limfocytów T przed kolejną dawką. Obecnie metodę tę wykorzystuje się w monitorowaniu leczenia odrzucania komórkowego surowicą antylimfocytarną i oraz przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, którego komórką docelową jest limfocyt B, a stosowanego nie tylko w leczeniu odrzucania humoralnego, ale także chorób zależnych od produkcji autoprzeciwciał.

Piśmiennictwo

**Piątosa B, Grenda R, Prokurat S.** Prevention of the OKT3 first-dose syndrome by reduced initial dose followed by adjusted doses based on CD3 T-lymphocyte counts in pediatric renal graft recipients. *Transp Proc* 1996; 28(6): 3466-3467.

**Piątosa B, Grenda R, Prokurat S.** Comparison of adjusted-dose vs standard-dose OKT3 therapy of acute rejection in pediatric kidney transplant recipients. *Transpl. Proceedings* 1993; 25(4): 2574.

**Grenda R, Jarmużek W, Piątosa B, Rubik J.** Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation – case report. *Ped Transpl* 2011; 15(6): e121-e125.

**Jarmużek W, Piątosa B, Rubik J, Grenda R.** Skuteczność rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki o przebiegu klinicznym zależnym od plazmaferezy – opis przypadku. *Forum Nefrol* 2009; 2(4): 241-245.

**Grenda R, Jarmużek W, Rubik J, Piątosa B, Prokurat S.** Rituximab is not a „magic drug” in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome. *Eur J Ped* 2016; 175(9): 1133-1137.

Opracowana w Pracowni Zgodności Tkankowej metoda badania próby krzyżowej analizowanej za pomocą cytometrii przepływowej znacznie zwiększyła czułość badania przeciwciał skierowanych przeciwko potencjalnemu dawcy narządu. Doświadczenia w metodach diagnostycznych w zakresie oceny immunizacji pacjentów przed przeszczepieniem znalazły swój wymiar w postaci rozdziałów w monografiach.

Piśmiennictwo

**Piątosa B.** Metodyka wykrywania przeciwciał anti-HLA i wykonywania prób krzyżowych. W: *Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej*. Red. J. Nowak, J. Fabijańska-Mitek Fundacja Pro Pharmacia Futura 2012: 130-144. Seria: Biblioteka Diagnostyki Laboratoryjnego.

**Piątosa B.** Próba krzyżowa analizowana metodą cytometrii przepływowej. W: *Badania immunogenetyczne w transplantologii i diagnostyce*. Red. K. Bogunia-Kubik. Wyd. I-BIS 2012: 84-93.

**Piątosa B.** Zasady immunogenetycznego doboru przeszczepianych narządów. W: *Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej*. Red. J. Nowak, J. Fabijańska-Mitek. Wyd. I. Fundacja Pro Pharmacia Futura 2012: 118-129. Seria: Biblioteka Diagnostyki Laboratoryjnego.

Pozyskany w ramach Narodowego Programu Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej aparat Luminex umożliwił rozpoczęcie systematycznych badań przeciwciał anti-HLA u biorców nerek przed przeszczepieniem i monitorowanie procesów odrzucania humoralnego po przeszczepieniu narządów.

## Piśmiennictwo

Rękawek A, Piątosza B, Kostecka E. Częstość występowania przeciwciał anti-HLA u pacjentów z wybranych województw oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego. *Forum Nefrol* 2015; 8 Supl. A: A94-A95.

Piątosza B, Kwiatkowska A, Rubik J, Jarmużek W, Kluge P, Grenda R. The impact of donor-specific antibodies on graft outcome in pediatric renal transplantation from deceased donors. *Ann Transpl* 2011; 16(4): 32-39.

Urzykowska A, Piątosza B, Grycuk U, Kowalewski G, Kułaga Z, Grenda R. Evaluation of cumulative effect of standard triple immunosuppression on prevention of de novo donor specific antibodies (dnDSA) production in children after kidney transplantation – a retrospective and prospective study. *Children – Basel* 2021; 8:12):1162

Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Kluge P, Piątosza B, Jankowska I, Rękawek A, Kostecka E, Kurowski P. Immunological factors and liver fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transpl* 2015; 2: 279-284.

Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Kluge P, Piątosza B, Rękawek A, Jankowska I, Kostecka E, Kurowski P. Antibody-mediated rejection in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transpl* 2014; 19(1): 119-123.

Podarowanie w 2001 r. przez Fundację Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy pierwszego czterokolorowego, a później ośmiokolorowego cytometru przepływowego rozpoczęło nową epokę w działalności Pracowni. We współpracy z Kliniką Immunologii rozpoczęto badania subpopulacji limfocytów u dzieci z podejrzeniem pierwotnego niedoboru odporności. Nowoczesna technika umożliwiła wykonywanie badań w bardzo małych próbkach krwi, co ma szczególne znaczenie dla małych pacjentów, u których pobranie większej ilości krwi często jest niemożliwe. Opracowane zostały standardy wykonywania badań i wartości referencyjne dla grup wiekowych w różnych populacjach limfocytów. Dzięki temu stało się możliwe badanie skutków zaburzeń rozwojowych limfocytów T i B. Opracowano też wiele nowych metod badawczych pozwalających na znaczne rozszerzenie możliwości diagnostycznych w pierwotnych, ale także wtórnych niedoborach odporności.

## Piśmiennictwo

Piątosza B. Flow cytometry as a reliable tool in diagnostics – review of basic principles, standard procedures and tests in diagnostics of primary immunodeficiencies. *Cent Eur J Immunol* 2007; 32(4): 247-257.

Piątosza B, Birbach M, Siewiera K, Ussowicz M, Kałwak K, Drabko K, Rękawek A, Tkaczyk K, Kurowski P. Significant changes in the composition of the precursor B-cell compartment in children less than 2 years old. *Cytometry Part B – Clin. Cytometry* 2013; 84B(3):179-186.

Piątosza B, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Siewiera K, Gałkowska E, Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry Part B – Clin Cytometry* 2010; 78B(6): 372-381.

Piątosza B, Wolska-Kuśnierz B, Siewiera K, Grzduk H, Gałkowska E, Bernatowska E. Distribution of leukocyte and lymphocyte subsets in peripheral blood. Age related normal values for preliminary evaluation of the immune status in Polish children. *Cent Eur J Immunol* 2010; 35(3): 168-175.

Piątosza B, Pac M, Siewiera K, Pietrucha B, Klaudel-Dreszler M, Heropolitańska-Pliszka E, Wolska-Kuśnierz B, Dmeńska H, Gregorek H, Sokolnicka I, Rękawek A,

**Tkaczyk K, Bernatowska E.** Common variable immune deficiency in children-clinical characteristics varies depending on defect in peripheral B cell maturation. *J Clin Immunol* 2013; 33(4): 731-741.

**Piątosa B, van der Burg M, Siewiera K, Pac M, van Dongen JJJM, Langerak AW, Chrzanowska K, Bernatowska E.** The defect in humoral immunity in patients with Nijmegen breakage syndrome is explained by defects in peripheral B lymphocyte maturation. *Cytometry Part A* 2012; 81A(10): 835-842.

**Piątosa B, Wolska-Kuśnierz B, Tkaczyk K, Heropolitańska-Pliszka E, Grycuk U, Wakulińska A, Gregorek H.** T lymphocytes in patients with Nijmegen Breakage Syndrome demonstrate features of exhaustion and senescence in flow cytometric evaluation of maturation pathway. *Frontiers Immunol* 2020; 11: 1319.

Dzięki opracowanym wartościom referencyjnym i szerokiemu spektrum dostępnych badań Pracownia Zgodności Tkankowej jest obecnie wiodącą placówką w Polsce w zakresie diagnostyki cytometrycznej pierwotnych niedoborów odporności. Wobec braku na rynku dostępnych testów komercyjnych metody badawcze opracowane w Pracowni Zgodności Tkankowej wykorzystywane są zarówno w diagnostyce, jak i opracowaniach naukowych. Obecnie w Pracowni znajdują się dwa cytometry – 8- i 10- kolorowy, a badania dla celów diagnostycznych wykonywane są zarówno na potrzeby pacjentów IPCZD, jak i ośrodków zewnętrznych.

Doświadczenia w zakresie immunologii transplantacyjnej oraz diagnostyce pierwotnych niedoborów odporności pozyskane w Pracowni Zgodności Tkankowej IPCZD wykorzystywane są w postaci wykładów na kursach organizowanych przez Centrum Medycznego Szkolenia Podyplomowego, a także staży dla diagnostów laboratoryjnych i lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego.

Aktualna lista dostępnych badań, wzory skierowań oraz procedury pobrania i transportu materiału do badań diagnostycznych wykonywanych w Pracowni Zgodności Tkankowej IPCZD dostępne są na stronie internetowej IPCZD [www.czd.pl](http://www.czd.pl) w zakładce Działalność Kliniczna – Pracownie, pod adresem:

[www.czd.pl/strony/dzialalnosc-kliniczna/pracownie/pracownia-zgodnosci-tkankowej](http://www.czd.pl/strony/dzialalnosc-kliniczna/pracownie/pracownia-zgodnosci-tkankowej).

Pracownia Zgodności Tkankowej funkcjonuje również dzięki następującym Darczyńcom:

- National Institute of Health (Stany Zjednoczone)
- Fundacji na rzecz Nauki Polskiej
- Wielkiej Orkiestrze Świątecznej Pomocy
- Ministerstwu Zdrowia – w ramach Narodowego Programu Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej
- Fundacji Towarzystwo Przyjaciół Centrum Zdrowia Dziecka  
im. dr n. med. Jolanty Chmielik

## 2.7. Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej

Beata Kasztelewicz, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

### Kompleksowa diagnostyka molekularna zakażeń układowych

Od 2019 r. w Pracowni rozpoczęto wdrażanie narzędzi diagnostycznych wykorzystujących technologię multiplex real-time PCR w celu jednoczesowego wykrywania kwasów nukleinowych więcej niż jednego patogenu w próbce materiału klinicznego. Początkowo wdrożono panel 11 wirusów, który był wykorzystywany jako pomoc w diagnostyce zakażeń ludzkim adenowirusem, ludzkim wirusem cytomegalii, wirusem Epsteina-Barr, wirusem opryszczki zwykłej 1 i 2, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, enterowirusem, ludzkim parechowirusem, ludzkim wirusem opryszczki 6 i 7 oraz ludzkim parwowirusem B19.

W kolejnym roku wdrożono panel oddechowy, który istotnie usprawnił proces diagnostyczny i terapeutyczny zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Panel oddechowy w swoim spektrum pokrywa 33 patogeny i jest pomocny w rozpoznawaniu zakażeń układu oddechowego wywołanych: wirusem grypy typu A (IAV), wirusem grypy typu A podtypu H1N1 pochodzenia świńskiego (IAV [H1N1] sw), wirusem grypy typu B (IVB), wirusem grypy typu C (ICV), ludzkim rinowirusem (HRV), ludzkimi koronarowirusami (HCoV), 229E, NL63, HKU1 i OC43, ludzkimi wirusami grypy rzekomej (HPIV) typu od 1 do 4, ludzkimi metapneumowirusami (HMPV) typu A i B, bokawirusami człowieka (HBoV), *Mycoplasma pneumoniae*, ludzkimi wirusami syncytium nabłonka oddechowego (HRSV) typu A i B, ludzkimi parechowirusami (HPeV), enterowirusami (EV), ludzkim adenowirusem (HAdV), *Staphylococcus aureus*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (w tym typ b), *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Bordetella spp.*, *Salmonella spp.*

Kolejnym etapem na drodze do poprawy możliwości diagnostyki zakażeń układowych, było wdrożenie w maju 2022 r. dwóch paneli diagnostycznych, tj. panelu gastroenterologicznego oraz panelu neurologicznego, które umożliwiły szybką (czas oczekiwania na wynik <2 godzin) i kompleksową diagnostykę, odpowiednio zakażeń i zarażeń przewodu pokarmowego oraz neuroinfekcji. Panel gastroenterologiczny pozwala na wykrycie 22 patogenów, w tym **bakterii**: *Campylobacter sp.* (*C. jejuni/C. coli/C. upsaliensis*); *Clostridioides difficile* toksyna A/B; *Plesiomonas shigelloides*; *Salmonella sp.*; *Vibrio sp.* (*V. parahaemolyticus/V. vulnificus/V. cholerae*), łącznie z dokładnym identyfikowaniem *Vibrio cholerae*; *Yersinia enterocolitica*, szczepy *adherentne E.coli* (EAEC); szczepy enteropatogenne *E.coli* (EPEC); szczepy enterotoksyczne *E.coli* (ETEC) toksyny *lt/st*; szczepy werotoksyczne *E.coli* (STEC) *stx1/stx2* (łącznie z dokładnym identyfikowaniem serogrupy *E.coli* O157); *Shigella sp.*/szczepy enteroinwazyjne *E.coli* (EIEC); **wirusów**: Adenowirus F40/41; Astrowirus, Norowirus GI/GII, Rotawirus A, Sapowirus (genogrupa I, II, IV i V);  **Pasożytów**: *Cryptosporidium sp.*; *Cyclospora cayatanensis*; *Entamoeba histolytica*; *Giardia lamblia*.

Z kolei panel neurologiczny w swoim spektrum zawiera 14 patogenów, w tym **bakterie**: *Escherichia coli* (serotyp K1), *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*

*pneumoniae, wirusy*: CMV, Enterowirusy, herpes simplex virus 1 (HSV-1), herpes simplex virus 2 (HSV-2), ludzki herpeswirus 6 (HHV-6), ludzki parechowirus (HPeV), Varicella zoster virus (VZV), grzyby drożdżopodobne: *Cryptococcus neoformans/gattii*.

### **Diagnostyka cytomegalii wrodzonej, w tym badanie DBS – oznaczenie CMV DNA**

W 2020 roku w Pracowni Biologii Molekularnej opracowano, a następnie wdrożono do rutynowej diagnostyki, unikatowe w skali kraju badanie – wykrywanie CMV DNA w suchej kropli krwi (ang. dried blood spot; DBS) noworodka.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami towarzystw naukowych podstawą rozpoznania wrodzonego zakażenia CMV jest badanie krwi lub moczu met. PCR w pierwszych 21 dniach życia. U pacjentów z podejrzeniem wrodzonego CMV przyjmowanych do Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, którzy nie mieli wykonanego badania w kierunku CMV w pierwszych 21 dniach życia, jedyną szansą na jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania jest retrospektywne wykrycie CMV DNA w krwi noworodka, pobranej w 2–3 dobie życia na bibułę przesiewową. Wykrycie CMV DNA po 21. dniu życia nie pozwala na jednoznaczne ustalenie momentu zakażenia (wrodzone, okołoporodowe, nabyte). Różnicowanie między zakażeniem wrodzonym i okołoporodowym/nabytym po porodzie jest istotne z uwagi na rokowanie i determinuje dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. W przypadku rozpoznania zakażenia wrodzonego CMV konieczne jest rozszerzenie diagnostyki w celu oceny zaawansowania choroby i ustalenia wskazań do leczenia przeciwwirusowego (udowodniono, że leczenie GCV zmniejsza odsetek uszkodzenia słuchu oraz poprawia rozwój psychoruchowy u noworodków z zakażeniem przebiegającym z zajęciem OUN).

### **Kompleksowa diagnostyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych**

Z uwagi na wzrost liczby wykonywanych procedur transplantacji narządów unaczynionych oraz komórek krwiotwórczych i związany z tym istotny wzrost liczby pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG), konieczne stało się wdrożenie do rutynowej diagnostyki, nowych, czulszych metod wykrywania i monitorowania zakażeń grzybiczych.

W 2021 r. Pracownia Biologii Molekularnej jako jeden z nielicznych ośrodków w kraju wdrożyła do rutynowej diagnostyki IZG oznaczenie – 1,3-beta-D-glukanu (BDG) w surowicy krwi. BDG jest  $\beta$ -D-glukopiranozylowym polisacharydem ściany komórkowej występującym u większości patogennych gatunków grzybów, z wyjątkiem *Mucorales* i *Cryptococcus spp.* – marker typu panfungal. Oznaczenie BDG, to obok wykonywanych w Pracowni oznaczeń galaktomannanu (w surowicy i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych) oraz badań molekularnych wykrywających kwasy nukleinowe grzybów z rodzaju *Aspergillus sp.*, *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* i *C. tropicalis*) w takich materiałach, jak: krew, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe i/lub płyn mózgowo-rdzeniowy, stanowi pomocne narzędzie w diagnostyce inwazyjnych zakażeń o tej etiologii.



## Diagnostyka i monitorowanie zakażeń wirusowych w transplantologii

Jednym z najgroźniejszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu narządów jest poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna (PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease). PTLD są proliferacjami limfoidalnymi lub chłoniakami rozwijającymi się w wyniku immunosupresji u biorców przeszczepów. Wirus Epsteina-Barr (EBV) odpowiada za ok. 80% przypadków PTLD. Częstość występowania PTLD jest wyższa u dzieci niż u dorosłych. Uważa się, że wyższa częstość PTLD u dzieci jest wynikiem częstych zakażeń pierwotnych EBV w tej grupie pacjentów. Ponieważ rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, stąd też wczesne rozpoznanie PTLD ma kluczowe znaczenie. Wprowadzenie na szeroką skalę w transplantologii ilościowego monitorowania wirusii EBV przyczyniło się do spadku częstości PTLD (szczególnie u dzieci najmłodszych), dzięki możliwości identyfikacji zagrożenia pacjenta jeszcze przed rozwojem choroby, umożliwiając wczesną interwencję terapeutyczną.

Od 2004 r. Pracownia wprowadziła ilościowe oznaczenie EBV DNA, początkowo wobec braku na rynku dostępnych testów komercyjnych w tym celu wykorzystywano metodę *home-made*. Z powodu braku zdefiniowanych wartości *cutt-off*, powyżej których należałoby podejrzewać PTLD/rozpocząć terapię wyprzedzającą, oraz braku konsensusu dotyczącego materiału klinicznego optymalnego dla monitorowania wirusii EBV (limfocyty krwi obwodowej, krew pełna, osocze), we współpracy z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IPCZD na przestrzeni lat zrealizowano zadania, które polegały na opracowaniu optymalnego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego, w tym doborze materiału klinicznego najkorzystniejszego do monitorowania przebiegu zakażenia EBV i odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe.

Od 2009 r. w Pracowni Biologii Molekularnej wdrożono oznaczenia BKV DNA w krwi i moczu, na potrzeby Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego IPCZD. U biorców nerki zakażenie BKV może prowadzić do śródmiąższowego zapalenia nerki przeszczepionej, tzw. nefropatii związanej z zakażeniem BKV (BKVAN). Ilościowa ocena BKV DNA w moczu i krwi pozwala zdiagnozować zakażenie na wczesnych etapach. Z obserwacji klinicznych wynika, że wiruria poprzedza o ok. 4–7 tygodni wirusiem BKV. U pacjentów po przeszczepieniu nerki z wysokim poziomem BKV DNA w moczu (107 kopii/mL) częściej dochodzi do rozwoju wirusii. Utrzymujące się wysokie poziomy wirusii ( $\geq 10\ 000$  kopii/mL) poprzedzają rozwój BKVAN. Poza diagnostyką zakażeń BKV ilościowe oznaczenie BKV DNA rutynowo wykorzystywane jest w monitorowaniu leczenia przeciwwirusowego.

## Działalność naukowa

W pracowni Biologii Molekularnej od ponad dekady prowadzone są badania z wykorzystaniem metod molekularnych (w tym m.in. analizy ekspresji genów, analiz polimorfizmów pojedynczego nukleotydu-SNP), które koncentrują się na zagadnieniach związanych z interakcją wirus-gospodarz, w szczególności poszukiwaniu biomarkerów prognostycznych przebiegu zakażeń wirusem Epsteina-Barr, wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniach narządowych lub z wrodzonymi niedoborami odporności.

We współpracy początkowo z Kliniką Niemowlęcą IPCZD, następnie z Kliniką Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD oraz

jednostkami zewnętrznymi, tj. Instytutem Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, Kliniką Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Instytutem Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, prowadzono badania w zakresie mechanizmów molekularnych zakażeń wrodzonych i postnatalnych ludzkim wirusem cytomegalii (HCMV). Badania te pozwoliły m.in. na określenie rozkładu genotypów wirusa w zakażeniach wrodzonych i postnatalnych HCMV, zbadanie wpływu polimorfizmów w genach kodujących glikoproteiny osłonki na patogenność oraz identyfikację czynników odpowiedzi wrodzonej ma zakażenie HCMV, włączając w to polimorfizm TLR, ekspresję i produkcję wybranych cytokin i receptorów rozpoznających wzorce PRR.

Piśmiennictwo

**Kasztelewicz B, Janiszewska K, Burzyńska J, Szydłowska E, Migdał M, Dzierżanowska-Fangrant K.** Prevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 among healthcare workers in a tertiary pediatric hospital in Poland. *PLoS One*; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249550> (accessed 1.04.2021).

**Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, Dunin-Wąsowicz D, Gradowska K, Niezgoda A, Gruszfeld D, Dobrzańska A.** The Limitations of Cytomegalovirus DNA Detection in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants With Congenital CMV Infection: A Tertiary Care Neonatal Center Experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; Vol. 40, Nr 9.

**Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Pleskaczyńska AK, Niezgoda A, Gradowska K, Pietrzyk A, Jurkiewicz E, Jaworski M, Kasztelewicz B.** Single Nucleotide Polymorphisms of Interleukins and Toll-like Receptors and Neuroimaging Results in Newborns with Congenital HCMV Infection. *Viruses* 2021; 13(9): 1783 MDPI; <https://doi.org/10.3390/v13091783>.

**Jedlińska-Pijanowska D, Czech-Kowalska J, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Michalska E, Gradowska K, Dobrzańska A, Kasztelewicz B, Gruszfeld D.** Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29(10): 1161-1167.

**Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, Jaworski M, Charusya-Sienkiewicz K, Dobrzańska A.** Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233096.

**Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrant K, Woźniakowska-Gęszicka T, Czech-Kowalska J.** Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A complex variants and associated clinical manifestations in infants infected congenitally or postnatally. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 16352. doi:10.1038/s41598-019-52906-y.

**Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, Lipka B, Milewska-Bobula B, Borszewska-Kornacka MK, Romańska J, Dzierżanowska-Fangrant K.** Cytokine gene polymorphism associations with congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 Oct; 36(10): 1811-1818. doi: 10.1007/s10096-017-2996-6.

**Kasztelewicz B, Piotrowska E, Tołłoczko J, Borszewska-Kornacka MK, Gregorek H, Dzierżanowska-Fangrant K.** Assessment of interleukin-17A, C5a and RANTES for early diagnosis of neonatal sepsis – a preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(4): 376-382. doi:10.5114/cej.2016.64783.

**Paradowska E, Studzińska M, Suski P, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Zawilińska B, Gaj Z, Nowakowska D.** Human cytomegalovirus UL55, UL144, and US28 genotype distribution in infants infected congenitally or postnatally. *J Med Virol* 2015 Oct; 87(10): 1737-48. doi:10.1002/jmv.24222.

Paradowska E, Jabłońska A, Płóciennikowska A, Studzińska M, Suski P, Wiśniewska-Ligier M, **Dzierżanowska-Fangrat K, Kasztelewicz B**, Woźniakowska-Gęsicka T, Leśnikowski ZJ. Cytomegalovirus alpha-chemokine genotypes are associated with clinical manifestations in children with congenital or postnatal infections. *Virology* 2014 Aug; 462:463-207-17. doi:10.1016/j.virol.2014.06.020.

Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, **Kasztelewicz B**, Zawilińska B, Wiśniewska-Ligier M, **Dzierżanowska-Fangrat K**, Woźniakowska-Gęsicka T, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. *J Med Virol* 2014 Aug;86(8):1421-7. doi:10.1002/jmv.23906.

Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, **Kasztelewicz B**, Zawilińska B, Wiśniewska-Ligier M, **Dzierżanowska-Fangrat K**, Woźniakowska-Gęsicka T, **Czech-Kowalska J**, Lipka B, Kornacka MK, Pawlik D, Tomasik T, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ. Distribution of cytomegalovirus gN variants and associated clinical sequelae in infants. *J Clin Virol*. 2013 Sep;58(1):271-5. doi:10.1016/j.jcv.2013.05.024.

**Kasztelewicz B, Jankowska I, Pawłowska J, Teisseyre J, Dzierżanowska-Fangrat K**. The impact of cytokine gene polymorphisms on Epstein-Barr virus infection outcome in pediatric liver transplant recipients. *J Clin Virol* 2012 Nov; 55(3): 226-32. doi:10.1016/j.jcv.2012.07.005.

**Kasztelewicz B, Jankowska I, Pawłowska J, Teisseyre J, Grenda R, Pronicki M, Dzierżanowska-Fangrat K**. Epstein-Barr virus DNA load in peripheral blood mononuclear cells and whole blood from pediatric transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011 Oct; 13(5): 471-9. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00656.x.

**Kasztelewicz B, Jankowska I, Pawłowska J, Teisseyre J, Dzierżanowska-Fangrat K**. Epstein-Barr virus gene expression and latent membrane protein 1 gene polymorphism in pediatric liver transplant recipients. *J Med Virol* 2011 Dec; 83(12): 2182-90. doi:10.1002/jmv.22242.

Szala A, Paradowska E, Nowakowska D, Swierzko AS, **Dzierżanowska-Fangrat K**, Sokolowska A, Studzińska M, Gaj Z, Suski P, **Kasztelewicz B**, Wilczynski J, Cedzynski M. Mannan-binding lectin-2 (MBL2) gene polymorphisms in prenatal and perinatal cytomegalovirus infections. *Mol Immunol* 2011 Sep; 48(15-16): 2203-6. doi:10.1016/j.molimm.2011.06.220.

Owczarek W, Papińska M, Targowski T, Jahnz-Rózyk K, Paluchowska E, Kucharczyk A, **Kasztelewicz B**. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Cytokine* 2010 May; 50(2): 181-5. doi:10.1016/j.cyto.2010.02.016.

**Gregorek H, Jankowska I, Dzierżanowska-Fangrat K, Teisseyre J, Sawicka A, Kasztelewicz B, Pawłowska J**. Long-term monitoring of Epstein-Barr virus DNA load and humoral parameter abnormalities in pediatric liver transplant recipients before development of malignancy. *Pediatr Transplant* 2010 Aug; 14(5):629-35. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01293.x.

**Gregorek H, Chrzanowska KH, Dzierżanowska-Fangrat K, Wakulińska A, Pietrucha B, Zapaśnik A, Zborowska M, Pac M, Smółka-Afifi D, Kasztelewicz B, Piekutowska-Abramczuk D, Małydk J**. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clin Immunol* 2010 Jun; 135(3): 440-7. doi:10.1016/j.clim.2010.01.008.



## 3. TRANSPLANTOLOGIA

Ryszard Grenda, Piotr Kaliciński, Joanna Pawłowska, Piotr Gastol

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) jest jedynym ośrodkiem transplantacyjnym narządów jamy brzusznej u dzieci w kraju i jednym z liderów transplantacji narządowej w całej Europie. Liczba wykonanych transplantacji nerki (>1080) oraz transplantacji wątroby (>850), szybkość kwalifikacji, dostępność procedur i krótki czas oczekiwania na transplantację dzięki stosowaniu różnych metod pozyskiwania i przeszczepiania nerki lub wątroby (od zmarłych dawców, od żywych dawców, tzw. przeszczepienia wariantowe wątroby – zredukowane, dzielone dla dwóch biorców (split), czy przeszczepienia wielonarządowe stanowią o wysokiej jakości ośrodka i jego postrzeganiu za granicą jako ośrodka referencyjnego. Świadczy o tym m.in. przynależność do Europejskiej Sieci Referencyjnej TransplantChild oraz licznych organizacji i rejestrów międzynarodowych (CERTAIN, ELTR i in.).

### 3.1. Program transplantacji nerek

Początki programu transplantacji nerek w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) sięgają 1984 r., kiedy wykonano tu pierwszy zabieg przeszczepienia u dziecka nerki pobranej od zmarłego dawcy. Program rozwijał się stopniowo i dynamicznie w kolejnych latach, czego efektem jest sumaryczna liczba 1080 transplantacji nerek wykonanych do połowy roku 2022. Na przestrzeni 38 lat z początkującego ośrodka IPCZD przekształcił się w jedno z czołowych centrów transplantologii dziecięcej w Europie i na świecie. Program realizują wspólnie Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego oraz Klinika Chirurgii i Transplantacji Narządów. Rozwinięto nowoczesne metody technik chirurgicznych, w tym m.in. w zakresie przeszczepiania nerek u biorców z całkowicie dysfunkcyjnym pęcherzem moczowym oraz przeszczepiania nerek żywych dawców przy znacznej dysproporcji masy ciała między dawcą i biorcą. Stopniowo i systematycznie wprowadzano najnowocześniejsze (współczesne dla każdej kolejnej ery w transplantologii) schematy immunosupresji, tak podstawowej, jak i biologicznej, dobieranej indywidualnie do stratyfikowanego ryzyka immunologicznego oraz do (częstych u dzieci) przypadków nawrotu podstawowej choroby nerek o podłożu immunologicznym (jak określone glomerulopatie) i genetycznym (jak mikroangiopatie zakrzepowe). Wdrożono zgodne ze światowymi wytycznymi protokoły profilaktyki oportunistycznych zakażeń wirusowych oraz prospektywne monitorowanie wytworzonych de novo swoistych przeciwciał anti-HLA (ang. Donor Specific Antibodies; DSA). Wprowadzono systemy wykrywania i leczenia schorzeń towarzyszących u dzieci po transplantacji nerki. Wszystkie te działania, wdrażane systematycznie, były podstawą osiągania porównywalnych ze światowymi wynikami wskaźników przeżywalności czynności przeszczepu (*graft survival*) oraz pacjenta (*patient survival*) w perspektywie wielu lat.

IPCZD jest jedynym akredytowanym w Polsce pediatrycznym ośrodkiem transplantacyjnym oraz jedynym ośrodkiem kwalifikującym nowych biorców do transplantacji (jako Regionalny Ośrodek Kwalifikacyjny; ROK).

Działalność kliniczna była podstawą do prowadzenia wielu badań naukowych w zakresie transplantologii oraz dydaktyki w tym zakresie w obszarze krajowym i międzynarodowym. Część badań miało charakter jednośrodkowy, a część międzynarodowy, w ramach współpracy opartej na wspólnych projektach, badaniach klinicznych oraz w ramach platformy europejskiej CERTAIN, łączącej aktywność kilkudziesięciu ośrodków transplantologii dziecięcej z kilkunastu krajów.

## **Główne kierunki badań naukowych IPCZD zakresu transplantologii (część nefrologiczna)**

### **Immunosupresja**

1. Opracowanie, wdrożenie i upowszechnienie (globalne) schematu immunosupresji bezsteroidowej (wycofanie steroidów <5 doby po transplantacji przy indukcji blokującej), na podstawie wyników randomizowanego międzynarodowego badania o akronimie TWIST.

#### Piśmiennictwo

**Grenda R**, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, Van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M. Webb NJAA randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant* 2010; 10(4): 828-836.

Webb NJ, Douglas SE, Rajai A, Roberts SA, **Grenda R**, Marks SD, Watson AR, Fitzpatrick M, Vondrak K, Maxwell H, Jaray J, Van Damme-Lombaerts R, Milford DV, Godefroid N, Cochat P, Ognjanovic M, Murer L, McCulloch M, Tönshoff B, Corticosteroid-free Kidney Transplantation Improves Growth: 2-Year Follow-up of the TWIST Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2015; 99(6): 1178-85.

**Grenda R**. Steroid withdrawal in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(11): 2107-2112.

**Grenda R**, Webb NJ. Steroid minimization in pediatric renal transplantation: Early withdrawal or avoidance? *Pediatr Transplant* 2010; 14(8): 961-967.

2. Opracowanie zasad stosowania indukcji blokującej u chorych umiarkowanego ryzyka immunologicznego.

#### Piśmiennictwo

**Grenda R**, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, Saleem MA, Trompeter R, Milford DV, Moghal NE, Hughes D, Perner F, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(7): 1666-1672.

3. Analiza czynników ryzyka i opracowanie algorytmu postępowania w natychmiastowym nawrocie zespołu nerczycowego po transplantacji.

#### Piśmiennictwo

Van Stralen KJ, Verrina E, Belingheri M, Dudley J, Dusek J, **Grenda R**, Macher MA, Puretic Z, **Rubik J**, Rudaitis S, Rudin C, Schaefer F, Jager KJ, ESPN/ERA-EDTA Registry. Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4): 1031-1038.

Runowski D, Prokurat S, Rubik J, Grenda R. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Renal Transplantation Experience of One Decade and 389 Sessions. *Transplant Proc* 2018; 50(10): 3483-3486.

Weber LT, Tönshoff B, **Grenda R**, Bouts A, Topaloglu R, Gülhan B, Printza N, Awan A, Battelino N, Ehren R, Hoyer PF, Novljan G, Marks SD, Oh J, Prytula A, Seeman T, Sweeney C, Dello Strologo L, Pape L. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2021; 25(3): e13955.

#### 4. Randomizowane porównanie efektywności leczenia cyklosporyną A i takrolimusu po transplantacji nerki (z przedłużoną obserwacją).

Piśmiennictwo

Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, **Grenda R**, Janda J, Hughes D, Ehrich JH, Klare B, Zacchello G, Bjorn Brekke I, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(3): 14-20.

Filler G, Trompeter R, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, **Grenda R**, Janda J, Hughes D, Offner G, Klare B, Zacchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc* 2002; 34(5): 1935-1938.

Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, **Grenda R**, Vondrak K, Hughes D, Offner G, Griebel M, Brekke IB, McGraw M, Balzar E, Friman S, Trompeter R. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant* 2005; 9(4): 498-503.

#### 5. Analiza podłoża genetycznego efektywności i toksyczności immunosupresji po transplantacji nerki u dzieci

Piśmiennictwo

**Grenda R**, Prokurat S, Ciechanowicz A, Piątosa B, Kaliciński P. Evaluation of the genetic background of standard-immunosuppressant-related toxicity in a cohort of 200 paediatric renal allograft recipients – a retrospective study. *Ann Transplant* 2009; 14(3): 18-24.

#### 6. Ocena częstości występowania czynników ryzyka oraz optymalizacji immunosupresji w zakresie zapobiegania powstawania przeciwciał anty-HLA (DSA).

Piśmiennictwo

Billing H, Sander A, Süsal C, Ovens J, Feneberg R, Höcker B, Vondrak K, **Grenda R**, Friman S, Milford DV, Lucan M, Opelz G, Tönshoff B. Soluble CD30 and ELISA-detected human leukocyte antigen antibodies for the prediction of acute rejection in pediatric renal transplant recipients. *Transpl Int* 2013; 26(3): 331-338.

Urzykowska U, Piątosa B, Grycuk U, Kowalewski G, Kułaga Z, Grenda R. Evaluation of Cumulative Effect of Standard Triple Immunosuppression on Prevention of De Novo Donor Specific Antibodies (dnDSA) Production in Children after Kidney Transplantation-A Retrospective and Prospective Study. *Children (Basel)* 2021; 8(12): 1162.

Piątosa B, Grenda R, Rubik J, Prokurat S. The significance of anti-HLA antibody presence in children who lost the transplanted kidney due to vascular thrombosis. *Transplant Proc* 2002; 34(2): 589-90.

7. Ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności współczesnych form galenicznych leku takrolimus (o przedłużonym uwalnianiu) u dzieci po transplantacji nerki.

Piśmiennictwo

Vondrak K, Parisi F, Dhawan A, **Grenda R**, Webb NJA, Marks SD, Debray D, Holt RCL, Lachaux A, Kelly D, Kazeem G, Undre N. Efficacy and safety of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate – or prolonged – release tacrolimus. *Clin Transplant* 2019; 33(10): e13698.

Vondrak K, Dhawan A, Parisi F, **Grenda R**, Debray D, Marks SD, Webb NJA, Lachaux A, Kazeem G, Undre N, Comparative pharmacokinetics of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate – or prolonged – release tacrolimus, *Pediatr Transplant* 2018; 22(8): e13289.

**Rubik J**, Debray D, Iserin F, Vondrak K, Sellier-Leclerc AL, Kelly D, **Czubkowski P**, Webb NJA, Riva S, D'Antiga L, Marks SD, Rivet C, Tönshoff B, Kazeem G, Undre N. Comparative pharmacokinetics of tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus to prolonged-release tacrolimus formulation. *Pediatr Transplant* 2019 Jun; 23(4): e13391.

8. Ocena odrębnych metod zapobiegania zaburzeniom mineralizacji kośćca u dzieci po transplantacji nerki na różnych schematach immunosupresji.

Piśmiennictwo

**Grenda R**, Karczmarewicz E, **Rubik J**, Matusik H, **Pludowski P**, **Kiliszek M**, Piskorski J. Bone mineral disease in children after renal transplantation in steroid-free and steroid-treated patients - a prospective study. *Pediatr Transplant* 2011; 15(2): 205-13.

9. Analiza wpływu immunosupresji na stan zdrowia jamy ustnej u biorców przeszczepu nerki

Piśmiennictwo

Olczak-Kowalczyk D, Gazdowski D, Pawłowska J, **Grenda R**. The status of dental and jaw bones in children and adolescents after kidney and liver transplantation *Ann Transplant* 2012; 17(4): 72-81.

Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogtt E, Dzierzanowska-Fangrat K, Wrześniewska D, Śmirska E, **Grenda R**. Local presence of cytomegalovirus and Candida species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2008; 13(4): 28-33.

10. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa różnych sposobów dawkowania OKT3 w leczeniu naczyniowego odrzucania nerki u dzieci

Piśmiennictwo

Piątosa B, **Grenda R**, Prokurat S. Prevention of the OKT3 first-dose syndrome by reduced initial dose followed by adjusted doses based on CD3 T-lymphocyte counts in pediatric renal graft recipients. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3466-4367.

Piątosa B, **Grenda R**, Prokurat S. Comparison of adjusted-dose vs standard-dose OKT3 therapy of acute rejection in pediatric kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25(4): 2572-2573.



## Ocena bezpieczeństwa i skuteczności transplantacji nerki w różnych subpopulacjach biorców dziecięcych

1. Analiza wpływu transplantacji nerki na dynamikę mocznicowej patologii naczyń tętniczych.

Piśmiennictwo

Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyś P, Tröger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5): 1494-500.

2. Analiza czynników wpływających na wyniki transplantacji nerek u dzieci o masie ciała <10 kg.

Piśmiennictwo

Weitz M, Laube GF, Schmidt M, Krupka K, Murer L, Müller D, Hoppe B, Büscher A, König J, Pohl M, Jungraithmayr T, Thiel F, Billing H, Grenda R, Rubik J, Kaabak MM, Yalcinkaya F, Topaloglu R, Webb N, Dello Strologo L, Pape L, Nadalin S, Tönshoff B. Outcome of renal transplantation in small infants: a match-controlled analysis. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(6): 1057-1068.

3. Analiza czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego po transplantacji nerki.

Piśmiennictwo

Sugianto RI, Schmidt BMW, Memaran N, Duzova A, Topaloglu R, Seeman T, König S, Dello Strologo L, Murer L, Özçakar ZB, Bald M, Shenoy M, Buescher A, Hoyer PF, Pohl M, Billing H, Oh J, Staude H, Pohl M, Genc G, Klaus G, Alparslan C, Grenda R, Rubik J, Krupka K, Tönshoff B, Wühl E, Melk A. Sex and age as determinants for high blood pressure in pediatric renal transplant recipients: a longitudinal analysis of the CERTAIN Registry. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(3): 415-426.

4. Analiza wpływu różnych (w poszczególnych krajach europejskich) systemów kwalifikacji i alokacji narządów na dostępność i wyniki transplantacji nerki u dzieci.

Piśmiennictwo

Bonthuis M, Cuperus L, Chesnaye NC, Akman S, Melgar AA, Baiko S, Bouts AH, Boyer O, Dimitrova K, Carmo CD, Grenda R, Heaf J, Jahnukainen T, Jankauskiene A, Kaltenegger L, Kostic M, Marks SD, Mitsioni A, Novljan G, Palsson R, Parvex P, Podracka L, Bjerre A, Seeman T, Slavicek J, Szabo T, Tönshoff B, Torres DD, Van Hoeck KJ, Ladfors SW, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. *Kidney Int* 2020; 98(2): 464-475.

Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic A, Macher M, Maxwell H, Puretic Z, A, Rubik J, Sørensen S, Toots U, Topaloglu R, Tönshoff B, Verrina E, Jager K. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 2013; 13(8): 2066-2074.

## 5. Analiza efektywności profilaktyki gancyklowirem po transplantacji nerki.

Piśmiennictwo

Prokurat S, Drabik E, Grenda R, Vogt E. Ganciclovir in cytomegalovirus prophylaxis in high-risk pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25(4): 2577-2578.

Mucha K, Foronczewicz B, Dębska-Ślizień A, Durlik M, **Grenda R**, Horban A, Fiedor P, Krajewska M, Kwiatkowski A, Lerut J, Małyszko J, Małyszko J, Przybyłowski P, Zieniewicz K, Ciszek M, Kamińska D, Kosieradzki M, Perkowska-Ptasińska A, Czerniawska J, Dębowska D, Kwieciński R, Kwapisz M, Moszczuk B, Iesari S, Pączek L. Viruses in transplantology. *Pol Arch Intern Med* 2019; 8; 129(3):1-36.

## 6. Analiza efektywności leczenia limfoproliferacji potransplantacyjnej u dzieci po transplantacji nerki i wątroby oraz jej monitorowania.

Piśmiennictwo

**Dembowska-Bagińska B, Wakulińska A, Daniluk I, Teisseyre J, Jankowska I, Czubkowski P, Grenda R, Jarmużek W, Grajkowska W, Małydk J, Kaliciński P.** Non-Hodgkin lymphoma after liver and kidney transplantation in children. Experience from one center. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29(2):197-202.

Grenda R. Non-Hodgkin lymphoma after pediatric kidney transplantation, *Pediatr Nephrol* 2022; 37(8): 1759-1773.

Kasztelewicz B, Jankowska I, Pawłowska J, Teisseyre J, Grenda R, Pronicki M, Dzierżanowska-Fangrat K. Epstein-Barr virus DNA load in peripheral blood mononuclear cells and whole blood from pediatric transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011; 13(5): 471-9.

## Analiza technik chirurgicznych stosowanych w przypadkach utrwalonych patologii naczyniowych oraz dysfunkcji pęcherza moczowego u biorcy

Piśmiennictwo

Broniszczak D, Ismail H, Nachulewicz P, Szymczak M, Drewniak T, Markiewicz-Kijewska M, Kowalski A, Jobs K, Smirska E, Rubik J, Skobejko-Włodarska L, Gastoł P, Mikołajczyk A, Kaliciński P. Kidney transplantation in children with bladder augmentation or ileal conduit diversion. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20(1): 5-10.

Szymczak M, Kaliciński P, Rubik J, Broniszczak D, Kowalewski G, Stefanowicz M, Kowalski A, Ciopiński M, Grenda R. Kidney Transplantation in Children with Thrombosed Inferior Caval Vein – Atypical Vascular Anastomoses. *Ann Transplant* 2019; 24: 25-29.

Ismail H, Kaliciński P, Drewniak T, Śmirska E, Kamiński A, Prokurat A, Grenda R, Szymczak M, Chrupek M, Markiewicz M. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1997; 1(1): 43-7.

Patry C, Höcker B, Dello Strologo L, Baumann L, **Grenda R**, Peruzzi L, Oh J, Pape L, Weber LT, Weitz M, Awan A, Carraro A, Zirngibl M, Hansen M, Müller D, Bald M, Pecqueux C, Krupka K, Fichtner A, Tönshoff B, Nyarangi-Dix J. Timing of reconstruction of the lower urinary tract in pediatric kidney transplant recipients: A CERTAIN multicenter analysis of current practice. *Pediatr Transplant* 2022; 11: e14328.

Wprowadzenie i rozwój programu transplantacji nerek u dzieci nie byłoby możliwe bez współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny pediatrycznej, w tym urologów dziecięcych. Uczestniczą oni w procesie

kwalifikowania pacjentów do przeszczepu, a następnie w prowadzeniu odpowiedniego postępowania przed i po transplantacji wykonanej u dziecka z patologią dróg moczowych. Doświadczenia Kliniki Urologii dotyczące przygotowania pacjentów pediatrycznych do przeszczepienia nerki zostały opublikowane w piśmiennictwie:

Gastoł P, Skobejko-Włodarska L, Kaliciński P, Grenda R, Baka-Ostrowska M. Przygotowanie dzieci z patologią dróg moczowych do przeszczepu nerki. *Urol Pol* 2008; 61, Supl.1, 52:53.

Gastoł P, Skobejko-Włodarska L, Rubik J, Kaliciński P, Grenda R, Baka-Ostrowska M. Od wpływ pęcherzowo-moczowodowy a przygotowanie do transplantacji nerek. *Przegl Chir Dziec* 2009; 4, Supl.1, 80.

Gastoł P, Skobejko-Włodarska L, Rubik J, Grenda R, Baka-Ostrowska M. Od wpływ pęcherzowo-moczowodowy po przeszczepie nerki - czy jest istotny? *Urol Pol* 2009; 62, Supl.1, 74.

Przedstawiciele IPCZD byli wielokrotnie autorami/redaktorami podręczników transplantologii, wytycznych z zakresu immunosupresji, postępowania w nawrotach choroby pierwotnej po transplantacji oraz odczulania wysoko immunizowanych chorych, przyjętych m.in. przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT).

### **3.2. Program transplantacji wątroby**

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” jako pierwszy ośrodek w Polsce, dzięki współpracy Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów oraz Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Immunologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii z sukcesem rozpoczął w 1990 r. program przeszczepiania wątroby od zmarłych dawców. Jednak na potrzeby pediatrycznych biorców wdrożono w 1999 r. również program przeszczepiania fragmentu wątroby od żywego spokrewnionego dawcy we współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, co umożliwiło przeszczepianie wątroby także u najmniejszych biorców <1 r.ż.

Przeszczepianie wątroby u dzieci ze względu na ogromną różnorodność wskazań do transplantacji u dzieci jest procedurą wymagającą wielodyscyplinarnej współpracy, także naukowej, przy wiodącej roli Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów oraz Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii. Współpraca ta obejmuje m.in. Klinikę Onkologii, Klinikę Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Klinikę Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Klinikę Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka. Do chwili obecnej wykonano w IPCZD ponad 850 transplantacji wątroby u dzieci, w tym niemal 50% stanowią przeszczepienia fragmentu wątroby od żywych dawców. IPCZD stał się jednym z wiodących ośrodków w Europie w zakresie przeszczepiania wątroby u dzieci oraz wiodącym w zakresie przeszczepiania fragmentu wątroby od żywych dawców, proponując szereg analiz mających na celu optymalizację wyników oraz zastosowań tych przeszczepów u dzieci.

Za najważniejsze osiągnięcia naukowe i praktyczne związane z przeszczepianiem wątroby należy uznać:

1. Wykazanie możliwości i skuteczności przeszczepienia fragmentu wątroby od żywego dawcy w trybie nagłym w przypadku ostrej niewydolności wątroby o różnej etiologii u dzieci.

## Piśmiennictwo

Szymczak M, Kaliciński P, Kowalewski G, Broniszczak D, Markiewicz-Kijewska M, Ismail H, Stefanowicz M, Kowalski A, Teisseyre J, Jankowska I, Patkowski W. Acute liver failure in children – Is living donor liver transplantation justified? *PLoS One* 2018; 13: 2: e0193327.

Jankowska I, Szymczak M, Kaliciński P. Ostra niewydolność wątroby u dzieci. Część 1, Wydawnictwo Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” 2020.

2. Wykazanie skuteczności przeszczepienia wątroby u dzieci w wybranych chorobach rzadkich, uwarunkowanych genetycznie, prowadzących do niewydolności wątroby lub nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i innych narządów (wrodzone zaburzenia cyklu mocznikowego, cytopatii mitochondrialne, niedobór transaldolazy, mukowiscydoza i inne).

## Piśmiennictwo

Jankowska I, Czubkowski P, Rokicki D, Lipiński P, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Płoski R, Kaliciński P, Szymczak M, Pawłowska J, Socha P. Acute liver failure due to DGUOK deficiency – is liver transplantation justified? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2021; 45,1: 101408.

Stefanowicz M, Janowska M, Pawłowska J, Tylki-Szymańska A, Kowalski A, Szymczak M, Kaliciński P, Jankowska I. Successful liver transplantation in two Polish brothers with transaldolase deficiency. *Children (Basel)* 2021; 8: 746.

3. Wykazanie znaczącej roli przeszczepienia wątroby u dzieci z pierwotnymi nieoperacyjnymi nowotworami wątroby (hepatoblastoma, hepatocarcinoma). W grupie dzieci z nieoperacyjnymi guzami (tj. u dzieci z zdecydowanie złym rokowaniem przy konwencjonalnym leczeniu) uzyskano ponad 80% odległych przeżyć wolnych od choroby nowotworowej u dzieci z hepatoblastoma i 85% przeżyć wolnych od choroby u dzieci z hepatocarcinoma, tj. wyniki jak w dobrze rokujących postaciach ww. guzów po leczeniu konwencjonalnym – chemioterapią i resekcją.

## Piśmiennictwo

Dembowska-Bagińska B, Więckowska J, Brożyna A, Świąszkowska E, Ismail H, Broniszczak-Czyszek D, Stefanowicz M, Grajkowska W, Kaliciński P. Health status in long-term survivors of hepatoblastoma. *Cancers* 2019; 11: 1777.

Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, Dembowska-Bagińska B, Perek D, Teisseyre J, Kluge P, Kościeszka A, Lembas A, Markiewicz M. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1331-1339.

Hynek M, Rene A, Bo-Goran E, Kaliciński P, Muhlbacher F, Hockerstedt K, Klempnauer JL, Friman S, Broelsch CE., Manton G, Fernandez-Sellez C, van Hoek B, Fangmann J, Pirenne J, Muiesan P, Konigsrainer A, Mirza DF, Lerut J, Detry O, Le Treut YP, Mazzaferro V, Lohe F, Berenguer M, Clavien PA, Rogiers X, Belghiti J, Kobori L, Burra P, Wolf P, Schareck W, Pisarski P, Foss A, Filipponi F, Krawczyk M, Wolff M, Langrehr JM, Rolles K, Jameson N, Hop WCJ, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012; 57: 297-305.

Kaliciński P, Otte JB. Liver transplantation for hepatic malignancies in children - we all need more information. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 657-658.

Kaliciński P, Ismail H, Broniszcak D, Teisseyre J, Bacewicz L, Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Nachulewicz P, Dembowska-Bagińska B, Kluge P, Kościeszka A, Kowalski A, Stefanowicz M, Kasprzyk W, Krawczyk M. Non-resectable hepatic tumors in children – role of liver transplantation. *Ann Transplant* 2008; 13: 37-41.

4. W IPCZD wdrożono program przeszczepiania wątroby między dawcami i biorcami niezgodnymi w układzie głównych grup krwi AB0 i opracowano własne kryteria kwalifikacji i postępowania okołoperacyjnego i pooperacyjnego w tych transplantacjach. We współpracy w ramach Europejskiej Sieci Referencyjnej TransplantChild poddano analizie doświadczenia w przeszczepianiu niezgodnym w układzie AB0 w Europie, w tym sposoby postępowania okołoperacyjnego i wyniki takich przeszczepień, wykazano, iż dzieci poniżej 2 r.ż. nie wymagają modyfikacji immunosupresji w okresie przed- i pooperacyjnym, oraz opracowano zasady przygotowania do transplantacji i immunosupresji pooperacyjnej u dzieci powyżej 2 r.ż. przy przeszczepieniu narządu od dawcy niezgodnego w układzie AB0. Autorzy z IPCZD (P. Kaliciński, J. Pawłowska) zostali zaproszeni jako eksperci w tym zagadnieniu do napisania rozdziału w międzynarodowym podręczniku przeszczepiania wątroby u dzieci.

Piśmiennictwo

**Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Canizales JT, Di Giorgio A, Baumann U, Jorns C, Baker A, Lopes MF, Remacha EF, Lopez-Granados E, Vega PJ, Basso MS, Kowalewski G, Kamińska D, Ferreira S, Liccardo D, Pietrobattista A, Spada M.** ABO incompatible liver transplantation in children: a 20 year experience from centres in the TransplantChild European Reference Network. *Children (Basel)* 2021; 8: 760.

Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Teisseyre J, Ismail H, Ostoja-Chyżyńska A, Prokurat S, Sokolnicka I. Liver transplantation with ABO incompatible graft under immunoadsorption protocol – case report. *Ann Transplant* 2010; 15: 68-71.

Kaliciński P, Pawłowska J. ABO Incompatibility: indications and management. W: *Pediatric liver transplantation. A clinical guide*. Red., tłum.: Nedim Hadzic, Ulrich B, McLin V. Wydanie 1. USA: Elsevier; 2021.

5. Opracowano zasady doboru żywego dawcy oraz fragment narządu dla pediatrycznych biorców wątroby. Wykazano, iż stosunek masy przeszczepianego narządu wobec masy biorcy przeszczepu wpływa bardzo istotnie na powikłania pooperacyjne oraz wczesne i odległe przeżycie przeszczepów i biorców.

Piśmiennictwo

**Stefanowicz M, Kowalewski G, Szymczak M, Patkowski W, Zieniewicz K, Grzelak I, Kowalski A, Ismail H, Kamińska D, Kaliciński P.** Impact of graft size matching on the early post-transplant complications and patients survival in children after living donor liver transplantations. *Children (Basel)* 2021; 8: 579.

6. Prowadzone są badania własne oraz we współpracy międzynarodowej z Graft Injury Group nad przyczynami i sposobami zapobiegania odległemu uszkodzeniu przeszczepionej wątroby, w szczególności postępującemu włóknieniu przeszczepu.

Piśmiennictwo

**Markiewicz-Kijewska M, Kaliciński P, Kluge P, Piątosza B, Jankowska I, Rękawek A, Kostecka E, Kurowski P.** Immunological factors and liver fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transplant* 2015; 20: 279-284.

**Markiewicz-Kijewska M, Szymańska S, Pyzlak M, Kaliciński P, Teisseyre J, Kowalski A, Jankowska I, Czubkowski P, Ismail H.** Liver histopathology in late protocol biopsies after pediatric liver transplantation. *Children (Basel)* 2021; 8: 671.

7. W skali międzynarodowej zespół IPCZD bierze czynny udział w opracowywaniu rekomendacji dotyczących różnych aspektów przeszczepiania wątroby (m.in. immunosupresja bezsterydowa, diagnostyka i leczenie chłoniaków potransplantacyjnych, przeszczepianie w niezgodności ABO między dawcą i biorcą i in.). Zadaniem i efektem współpracy międzynarodowej jest stała optymalizacja i podnoszenie standardów leczenia transplantacyjnego u dzieci w Europie. IPCZD jest jednym z wiodących ośrodków w tej grupie. Dowodem są wspólne publikacje tej grupy, oparte na prowadzonych badaniach i danych rejestrowych. Na tej podstawie powstają standardy postępowania, zalecenia i nowe projekty badań wielośrodkowych.

Piśmiennictwo

**Moehring T, Karch A, Falk C, Laue T, D'Antiga L, Debray D, Hierro L, Kelly D, McLin V, McKiernan P, Pawłowska J, Czubkowski P, Mikołajczyk RT, Baumann U, Goldschmidt I.** Immune status in children before liver transplantation-a cross-sectional analysis within the ChilsSFree multicentre cohort study. *Frontiers in Immunology* 2019; Vol. 10, January 2019, Article 52.

**Baker A, Remacha EF, Canizales JT, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Melgar AA, Bartolo GM, Guereta LG, Boluda ER, Mozo Y, Broniszczak D, Jarmużek W, Kaliciński P, Maecker-Kolhoff B, Carlens J, Baumann U, Roy C, Chardot C, Benetti E, Cananzi M, Calore E, Strologo LD, Candusso M, Lopes MF, Brito MJ, Goncalves C, do Carmo C, Stephenne X, Wennberg L, Stone R, Rascon J, Lindemans C, Turkiewicz D, Giraldi E, Nicastro E, D'Antiga L, Ackermann O, Vega PJ.** Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey. *Children (Basel)* 2021; 8: 661.

**Jara P, Baker A., Baumann U, Borobia AM, Branchereu S, Candusso M, Caracas AJ, Chardot C, Cobas J, D'Antiga L, Ferreras C, Fitzpatrick E, Frauca E, Hernandez-Oliveros F, Kaliciński P, Lindemans C, Lopes MF, Lopez-Granados E, de Magnee C, Mota C, MunozJM, Ojeda JJ, Perez-Martinez A, Perilongo G, Rascon J, Sciveres M, Stone R, Tarutis V, Toporski J, Torres JM, Wennberg L.** Cross-cutting view of current challenges in paediatric solid organ and haematopoietic stem cell transplantation in Europe: the European Reference Network TransplantChild. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 16.

8. Prowadzone są badania dotyczące problemów związanych z uszkodzeniem innych narządów i układów (nerki, ośrodkowy układ nerwowy, układ krążenia i in.) u dzieci po transplantacji wątroby oraz możliwości zapobiegania im lub leczenia

Piśmiennictwo

**Kowalewski G, Kaliciński P, Stefanowicz M, Grenda R, Czubkowski P, Szymczak M.** Long-term follow-up of renal function in children after liver transplantation - a single center retrospective study. *Children (Basel)* 2021; 8: 633.

Nachulewicz P, Kamiński A, Kaliciński P, Kmieć T, Szapłyko W, Teisseyre J, Kowalski A. Analysis of neurological complications in children transplanted due to fulminant liver failure. *Transplant Proc* 2006; 38: 253-254.

Turska-Kmieć A, Jankowska I, Pawłowska J, Kaliciński P, Kawalec W, Tomyn-Drabik M, Markiewicz M, Teisseyre J, Czubkowski P, Rękawek J, Socha J. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy after conversion to rapamycin in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 319-323.

Czubkowski P. Ocena czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży po transplantacji wątroby. Warszawa: IPCZD; 2019.

Czubkowski P, Wierzbicka A, Pawłowska J, Jankowska I, Socha P. Obesity, lipid profiles and oxidative stress in children after liver transplantation. *Acta Biochim Pol* 2017; 64: 661-665.

9. Zespół IPCZD jako pierwszy w Polsce rozpoczął jednoczasowe transplantacje wątroby i nerki, gromadząc unikalne w skali transplantologii dziecięcej doświadczenia.

Piśmiennictwo

Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 2227-2237.

Szymczak M, Kaliciński P, Kowalewski G, Markiewicz-Kijewska M, Broniszczak D, Ismail H, Stefanowicz M, Kowalski A, Rubik J, Jankowska I, Piątosza B, Teisseyre J, Grenda R. Combined liver-kidney transplantation in children: single-center experiences and long-term results. *Transplant Proc* 2018; 50: 2140-2144.

Przedstawiciele klinik współpracujących w transplantologii narządów jamy brzusznej u dzieci oraz Pracowni Zgodności Tkankowej byli wielokrotnie liderami różnych grantów badawczych, a także autorami/redaktorami podręczników transplantologii oraz wytycznych przyjętych m.in. przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT). W uznaniu zasług klinicznych i naukowych na rzecz transplantologii prof. Ryszard Grenda i prof. Piotr Kaliciński otrzymali tytuły członka honorowego PTT. Zespół transplantacji wątroby otrzymał nagrodę Komitetu Badań Naukowych i Ministra Zdrowia. Prof. Kaliciński był przewodniczącym (pozostaje członkiem), a prof. Ryszard Grenda (pozostaje) wiceprzewodniczącym Krajowej Rady Transplantacyjnej





## 4. RZADKIE CHOROBY

### 4.1. Choroby rzadkie w IPCZD

Krystyna Chrzanowska, Agnieszka Madej-Pilarczyk, Iwona Grząbka

**Choroby rzadkie** zyskały swoje szczególne miejsce w systemie zdrowotnym Unii Europejskiej, kiedy Parlament Europejski (PE) i Rada (decyzja nr 1295/1999/EC) przyjęły 29 kwietnia 1999 r. program działania Wspólnoty w dziedzinie chorób rzadkich w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999–2003), a w wydanym 16 grudnia 1999 r. rozporządzeniu PE i Rady (nr 141/2000) podkreślono, że pacjenci cierpiący na choroby rzadkie powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności leczenia jak inni chorzy. Komisja Europejska w komunikacie „Choroby rzadkie wyzwaniem dla Europy” wydanym 11 listopada 2008 r. wskazała choroby rzadkie jako jeden z priorytetów w ramach drugiego wspólnotowego programu działań w dziedzinie zdrowia publicznego (2008–2013). Rada wydała 8 czerwca 2009 r. zalecenie w sprawie postępowania w dziedzinie chorób rzadkich, aby państwa członkowskie EU m.in. przyjęły wspólną definicję choroby rzadkiej, opracowały krajowe plany lub strategie dotyczące chorób rzadkich, uczestniczyły w sporządzeniu spisu chorób rzadkich i opracowaniu systemu ich kodowania (pod kierunkiem sieci Orphanet) oraz powołały na terytorium całego kraju specjalistyczne ośrodki dla pacjentów z chorobami rzadkimi.

W roku 2009 na mocy decyzji Komisji Europejskiej formalnie został powołany Komitet Ekspertów Unii Europejskiej ds. Chorób Rzadkich (European Union Committee on Rare Diseases; EUCERD), którego zadaniem jest pomaganie Komisji w przygotowywaniu i wdrażaniu działań Wspólnoty dotyczących chorób rzadkich, we współpracy i w konsultacjach ze specjalistycznymi organami w państwach członkowskich, odpowiednimi europejskimi władzami odpowiedzialnymi za projekty badawcze i zdrowie publiczne oraz innymi zainteresowanymi stronami. EUCERD opracował i wydał szereg rekomendacji, m.in. zalecenia dla ośrodków eksperckich ds. chorób rzadkich w państwach członkowskich (2011) oraz zalecenia dla europejskich sieci referencyjnych ds. chorób rzadkich (European Reference Networks for Rare Diseases; ERNs). Rzadkie choroby są uznawane za dziedzinę, w której współpraca europejska i międzynarodowa ma zasadnicze znaczenie dla postępu w diagnostyce i rozwoju metod leczenia.

**Choroba rzadka**, wg definicji przyjętej w Unii Europejskiej, to taka, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 (lub 1 na 2000) osób w populacji ogólnej. Częstość występowania chorób rzadkich szacuje się na 6% do 8% populacji każdego kraju. Na tej podstawie ocenia się, że w Polsce od 2 do 3 milionów osób cierpi na jedną z zagrażających życiu lub przewlekle wyniszczającą chorobę rzadką (w Europie do 20 milionów, a na świecie do 300 000 mln). Zdecydowana większość rzadkich chorób (ok. 80%) ma podłoże genetyczne, a dla ponad 90% z nich nie ma na razie skutecznych metod leczenia. Ok. 50–70% tych chorób ujawnia się w wieku dziecięcym.

Z uwagi na ogromną różnorodność obrazu klinicznego chorób rzadkich, których poznano do tej pory ok. 8000, jak również ich rozproszenie w populacji ogólnej, ustalenie prawidłowego rozpoznania stanowi duże wyzwanie dla lekarzy

i diagnostów. Rocznie przybywa ok. 50 nowych, zidentyfikowanych chorób rzadkich, a bioinformatycy szacują, że rzadkich chorób może być faktycznie dwa razy więcej, niż dotychczas zostało poznanych.

Szacuje się, że średni czas oczekiwania na ustalenie właściwego rozpoznania choroby rzadkiej wynosi ponad 5 lat, a pacjenci odwiedzają w tym czasie do 10 specjalistów i uzyskują od 2–3 do nawet 10 błędnych diagnoz. Ten długi proces zyskał miano „odysei diagnostycznej”. Najwcześniej rozpoznawane są choroby, które objęte są populacyjnymi badaniami przesiewowymi noworodków; w Polsce (2022 r.) lista badanych chorób obejmuje 29 jednostek.

Aby sprostać tak dużemu wyzwaniu diagnostycznemu, niezbędny jest szeroki dostęp do nowoczesnych, wielkoskalowych technologii genomowych, tj. kariotypowania molekularnego metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. array Comparative Genomic Hybridization; aCGH) oraz sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing; NGS). W Polsce procedury te nie są jeszcze finansowane przez NFZ. Nadzieją na zmianę jest Polski Plan dla Chorób Rzadkich, którego wdrażanie rozpoczęło się w połowie roku 2022.

### **Plan dla Chorób Rzadkich**

Po prawie 10 latach prób opracowania kolejnych wersji Planu dla Chorób Rzadkich w roku 2021 nastąpił przełom i udało się wreszcie zakończyć tę odyseję. Zarządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 marca 2020 r. został powołany zespół do spraw opracowania szczegółowych rozwiązań istotnych w obszarze chorób rzadkich, w skład którego weszli: prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska jako przewodnicząca oraz prof. dr hab. n. med. Piotr Socha jako członek). Zespół pracował w warunkach pandemii, wyłącznie online, odbywając dziesiątki spotkań i konsultacji z licznymi ekspertami, w tym także reprezentującymi m.in. Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Narodowy Fundusz Zdrowia, Centrum e-Zdrowie. Plan został przyjęty Uchwałą Rady Ministrów z dn. 24 sierpnia 2021 r. (opublikowany w Dzienniku Urzędowym RP 27 września 2021 r., poz. 883). Realizacja Planu rozłożona jest na trzy lata (2022–2024).

W ramach Planu zespół opracował rozwiązania w 6 podstawowych obszarach, których wdrożenie ma na celu:

- poprawę diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce zgodnie ze standardami przyjętymi w Unii Europejskiej,
- zapewnienie dostępu do wysokiej jakości innowacyjnych świadczeń opieki zdrowotnej wykorzystujących nowoczesne technologie,
- rozwój i szerzenie wiedzy o chorobach rzadkich.

Z sześciu obszarów działań trzy dotyczą bezpośrednio poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami z chorobami rzadkimi:

1. Powołanie ośrodków eksperckich chorób rzadkich (OECR).
2. Poprawa diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznym z wykorzystaniem technologii genomowych.
3. Dostęp do leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego w chorobach rzadkich.

4. Utworzenie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich.
5. Opracowanie Paszportu Pacjenta z Chorobą Rzadką.
6. Opracowanie Platformy Informacyjnej „Choroby Rzadkie”.

26 maja 2022 r. minister właściwy do spraw zdrowia powołał odpowiednimi zarządzeniami: Radę do spraw Chorób Rzadkich, Radę Naukową do spraw Rejestrów Chorób Rzadkich oraz Radę Naukową do spraw Platformy Informacyjnej. Zostały rozpoczęte działania związane z realizacją zaplanowanych działań. Priorytetem jest szybkie wprowadzenie do koszyka świadczeń gwarantowanych NFZ wysokospecjalistycznych badań diagnostycznych, zarówno genetycznych (wielkoskalowe badania genomowe), jak i niegenetycznych.

### **Centrum Chorób Rzadkich**

Wychodząc naprzeciw potrzebom pacjentów z chorobami rzadkimi w IPCZD powołano nową jednostkę – Centrum Chorób Rzadkich im. Fundacji Polsat, zlokalizowane w budynku RA (Ośrodek Rehabilitacji). Oficjalne otwarcie ośrodka, odnowionego i wyposażonego ze środków Fundacji Polsat oraz dofinansowanego ze środków publicznych, nastąpiło 12 kwietnia 2021 r. W jego skład wchodzi Poradnia Genetyczna, Poradnia Chorób Metabolicznych oraz Sekcja Koordynacji Zespołów Lekowych: ds. Stosowania Hormonu Wzrostu, ds. Chorób Ultrazadkich (leczenie choroby Gauchera, Hurler, Huntera, Pompego, tyrozynemii, hiperhomocystynemii, Fabry’ego, zespołów autozapalnych oraz leczenie uzupełniające L-karnityną), ds. Leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Działalność Centrum Chorób Rzadkich zainaugurowano 12 maja 2021 r. W roku 2021 liczba porad udzielonych w Poradni Genetycznej przekroczyła 7000, zaś w Poradni Chorób Metabolicznych – 3500. Obie poradnie przyjmują zarówno dzieci, jak i dorosłych. Spektrum problemów klinicznych, z którymi zgłaszają się chorzy, obejmuje zaburzenia neurorozwojowe, w tym niepełnosprawność intelektualną i autyzm, zespoły dysmorficzne, choroby nerwowo-mięśniowe, padaczki, choroby tkanki łącznej, choroby metaboliczne, genetycznie uwarunkowane choroby serca, nerek, układu kostnego oraz choroby nowotworowe uwarunkowane predyspozycją genetyczną. Ścieżkę diagnostyczną poradni wspierają dedykowane laboratoria w IPCZD: Pracownia Cytogenetyki i Hodowli Tkanek oraz Pracownia Genetyki Molekularnej Zakładu Genetyki Medycznej, jak również Pracownia Wad Metabolizmu oraz Pracownia Hormonów Steroidowych i Zaburzeń Metabolizmu.

Zasadniczym celem powołania Centrum jest zapewnienie wysokospecjalistycznej diagnostyki oraz kompleksowej, koordynowanej wielodyscyplinarnej opieki medycznej i okołomedycznej pacjentom z chorobami rzadkimi.

### **Orphanet**

Orphanet został utworzony (powołany) w 1997 r. przez Francuski Krajowy Instytut ds. Zdrowia i Badań Medycznych (INSERM) w celu zgromadzenia i udostępniania wiedzy na temat chorób rzadkich oraz poprawy diagnostyki, opieki i leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi. Od 2000 r. ta inicjatywa stała się przedsięwzięciem europejskim finansowanym z grantów Komisji Europejskiej. Orphanet to wyjątkowa światowa sieć, która stopniowo rozrosła się

do globalnego konsorcjum liczącego 42 państwa z Europy i całego świata zarządzanego przez zespół INSERM w Paryżu.

W ciągu ostatnich 20 lat Orphanet stał się referencyjnym źródłem informacji o chorobach rzadkich. W związku z tym Orphanet jest zobowiązany do podejmowania nowych wyzwań wynikających z szybko następujących zmian politycznych, naukowych i informatycznych. Szczególnie istotne są: ułatwienie wszystkim odbiorcom bezpłatnego dostępu do wysokiej jakości informacji spośród wielu zasobów wiedzy dostępnych online, zapewnienie instrumentów do identyfikacji pacjentów z chorobami rzadkimi oraz wkład w generowanie wiedzy poprzez tworzenie dużych zestawów naukowych danych w łatwym do wykorzystania formacie.

Orphanet stworzył i utrzymuje nomenklaturę chorób rzadkich, która służy jako wspólny język dla lekarzy, badaczy i decydentów. Do każdej z ponad 6000 chorób rzadkich lub/i wad wrodzonych umieszczonych w bazie danych Orphanet przypisany jest unikatowy kod ORPHA, który identyfikuje daną jednostkę raz na zawsze. Używanie „wspólnego” języka umożliwia ewidencjonowanie chorych w systemach zdrowotnych, tworzenie baz danych i rejestrów na poziomie krajowym i europejskim oraz ich wymianę, przeprowadzanie badań epidemiologicznych, dokumentowanie historii naturalnej każdej choroby, identyfikowanie pacjentów i uzyskanie odpowiednio licznych grup pacjentów do badań klinicznych i badań naukowych, jak również usprawnienie opieki transgranicznej.

Polska uczestniczy w europejskich projektach Orphanet od 2003 r. Zespół koordynujący Orphanet Polska od początku zlokalizowany jest w IPCZD: koordynatorem dwóch projektów – RD Portal (2003–2008) i RD Portal-2 (2008–2011) – była Klinika/Oddział Chorób Metabolicznych (prof. dr hab. n. med. Ewa Pronicka), a od 2011 r. do teraz koordynatorem czterech kolejnych projektów – Orphanet Europe (2011–2014), RD-Action (2015–2018), Orphanet Network (2018–2021), Orphanet Data for Rare Diseases (2022–2023) – był/jest Zakład Genetyki Medycznej (prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek oraz prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska).

## **Europejskie Sieci Referencyjne Chorób Rzadkich**

Celem powołania Europejskich Sieci Referencyjnych (*European Reference Networks for Rare Diseases*) było zapewnienie wysokiej jakości opieki zdrowotnej efektywnej pod względem kosztów. Jest to jednak szczególnie trudne w przypadku rzadkich lub mało rozpowszechnionych chorób złożonych, których skutki odczuwa na co dzień ok. 30 mln obywateli UE.

Europejskie sieci referencyjne to wirtualne sieci skupiające jednostki ochrony zdrowia z całej Europy. Ich celem jest ułatwienie dyskusji na temat rzadkich chorób mogących zagrażać życiu lub prowadzących do niepełnosprawności, które wymagają wysokospecjalistycznej opieki, a także połączenia fachowej wiedzy i zasobów.

Głównym zadaniem ERNs jest zwoływanie „wirtualnych” konsyliów lekarzy specjalistów z różnych dziedzin, które odbywać się będą z wykorzystaniem specjalnej platformy informatycznej i narzędzi telemedycyny.

Pierwsze sieci referencyjne, w liczbie 24, powstały w marcu 2017 r. Należy do nich ponad 900 wysoko wyspecjalizowanych jednostek ochrony zdrowia z ponad 300 szpitali w 26 krajach UE. Powołane ERNs specjalizują się w określonych dziedzinach skupiających choroby rzadkie, w tym: zaburzenia odporności, nowotwory u dzieci, wrodzone wady metabolizmu, padaczki, niepełnosprawność intelektualną, zespoły wad wrodzonych, choroby nerwowo-mięśniowe oraz choroby układu kostnego, moczowo-płciowego, skóry, oczu, narządów wydzielania wewnętrznego oraz naczyń.

Głównym prawodawstwem regulującym działalność są:

- Dyrektywa 2011/24/UE w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej.
- Decyzja delegowana Komisji (załącznik) zawierająca wykaz kryteriów i warunków, które muszą spełnić świadczeniodawcy oraz europejskie sieci referencyjne.
- Decyzja wykonawcza Komisji określająca kryteria tworzenia i oceny europejskich sieci referencyjnych.

Europejskie sieci referencyjne otrzymują wsparcie z wielu unijnych programów finansowania, m.in. z programu działań UE w dziedzinie zdrowia, z instrumentu Łącząc Europę oraz z programu Horyzont 2020.

Za działalność europejskich sieci referencyjnych odpowiadają głównie kraje UE. Zarząd złożony z przedstawicieli państw członkowskich jest oficjalnym organem odpowiedzialnym za zatwierdzanie działalności sieci i członkostwa w niej oraz rozwiązywanie sieci zgodnie z decyzją wykonawczą Komisji. W skład zarządu wchodzi przedstawiciele 28 krajów UE i przedstawiciele państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

Europejskie Sieci Referencyjne to nie tylko omawianie poszczególnych przypadków, ale także angażowanie się we wspólne działania badawcze, współpraca w zakresie wytycznych klinicznych oraz organizacja szkoleń dla pracowników służby zdrowia.

Do tej pory odbyły się dwa konkursowe nabory do ERNs, do których przystąpiły także polskie ośrodki: w 2017 r. 26 weszło do 21 ERNs, w tym dwa z IPCZD, a w 2022 r. dołączyło kolejnych 15, w tym 5 z IPCZD.

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” należy do następujących Europejskich Sieci Referencyjnych:

- **EpiCARE, European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies** (<https://epi-care.eu/>) – sieć stworzona w celu usprawnienia diagnostyki i leczenia rzadkich i złożonych padaczek; przedstawicielem jest **prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak** (2017).
- **TRANSCHILD, European Reference Network on Transplantation in Children** (<https://www.transplantchild.eu/>) – sieć obejmuje schorzenia i powikłania związane z przeszczepami u dzieci; przedstawicielem jest **prof. dr hab. n. med. Piotr Kaliciński** (2017). W ramach działalności ERN prowadzony jest Projekt PETER, mający na celu Stworzenie Europejskiego Rejestru Transplantacji Dziecięcej.

- **ITHACA, European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability** (<https://ern-ithaca.eu/>) – sieć obejmuje wrodzone zespoły wad rozwojowych z niepełnosprawnością intelektualną lub bez niej, lub/i z innymi zaburzeniami nieprorozwojowymi, w tym autyzmem. W ramach działalności powstaje m.in. trans-ERN metarejestr pacjentów z chorobami rzadkimi, ILIAD, oraz interaktywny (online) podręcznik podyplomowy genetyki człowieka i chorób rzadkich, APOGeE. Przedstawicielami sieci są **prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska** oraz **dr hab. n. med. Agnieszka Madej-Pilarczyk** (2022).
- **MetabERN, European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders** (<https://metab.ern-net.eu/>) – sieć obejmuje dziedziczne zaburzenia przemiany materii. Przedstawicielami są **prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska** oraz **dr n. med. Dariusz Rokicki** (2022).
- **PaedCan-ERN, European Reference Network for Paediatric Cancer** (haemato-oncology) (<https://paedcan.ern-net.eu/>) – sieć obejmuje choroby nowotworowe u dzieci. Przedstawicielami są **dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska** oraz **Olga Rutynowska-Pronicka** (2022).
- **RARE-LIVER, European Reference Network on Rare Hepatological Diseases** (<https://rare-liver.eu/>) – sieć obejmuje choroby wątroby. Przedstawicielami są **prof. dr hab. n. med. Piotr Socha** oraz **dr n. med. Diana Kamińska** (2022).
- **RITA, Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network** (<https://ern-rita.org/>) – sieć obejmuje niedobory odporności, choroby autozapalne i autoimmunologiczne. Przedstawicielem jest **dr hab. n. med. Małgorzata Pac** (2022). W ramach działalności ERNs prowadzony jest Projekt MERITA mający na celu Stworzenie Rejestru metadanych dla ERN RITA.

### **Europejski Wspólny Program dla Chorób Rzadkich (European Joint Programme on Rare Diseases; EJP RD)**

Projekt został przygotowany i jest prowadzony przez francuski Narodowy Instytut ds. Zdrowia i Badań Medycznych (Institut national de la sante et de la recherche medicale; INSERM), w ramach Programu Unii Europejskiej Horyzont 2020. Realizacja zadań została zaplanowana na okres 01.01.2019–31.12.2023.

Celem współpracy w ramach EJP RD jest stworzenie warunków dla wymiany wiedzy i doświadczeń w obszarze opieki medycznej i innowacyjnych badań naukowych. Program realizuje rekomendacje Komisji Europejskiej, zgodnie z którymi koordynacja i efektywna współpraca wielu ośrodków na poziomie międzynarodowym, w przypadku chorób rzadkich, od wielu lat przynosi wymierne efekty.

Projekt EJP RD realizowany jest z udziałem 91 beneficjentów (m.in. instytutów naukowo-badawczych, uniwersytetów i szpitali uniwersyteckich, europejskich struktur i organizacji oraz fundacji) z 35 krajów, w tym 27 będących członkami Unii Europejskiej. Uczestniczą w nim trzy ośrodki polskie: Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Gdański Uniwersytet Medyczny.

W IPCZD dwie jednostki uczestniczą aktywnie w pracach w ramach pięciu zespołów roboczych, odpowiednio Zakład Genetyki Medycznej w: WP14.1 „Training on the Orphanet nomenclature and RD ontologies for RD research”, WP14.2 „Standards and quality of genetics/genomics data in laboratory and clinical research practice”, WP14.3 „Training on strategies to foster solutions of undiagnosed rare disease cases” oraz w WP18.2 „Evaluation of strategic priorities and development of existing training activities according to specific needs of EU-13 countries” oraz Klinika Neurologii i Epileptologii, w WP20 „Validation, use and development of innovative methodologies for clinical studies”. Ponadto we współpracy z ZGM klinicyści/badacze z Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii oraz Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego uczestniczą w kursach w ramach WP14.3.

#### 4.2. Genetycznie uwarunkowane choroby rzadkie (ZGM)

Elżbieta Ciara, Dorota Piekutowska-Abramczuk, Marlena Młynek, Dorota Wicher, Krystyna Chrzanowska

Blisko 20 milionów obywateli Unii Europejskiej cierpi na jedną z zagrażających życiu lub przewlekle wyniszczających chorób rzadkich, w Polsce szacuje się ich liczbę na 2 do 3 milionów osób. Prawie wszystkie choroby uwarunkowane genetycznie (80%) są chorobami rzadkimi, ale nie wszystkie choroby rzadkie mają genetyczne podłoże. Do tych ostatnich należą m.in. choroby autoimmunologiczne, rzadkie nowotwory (głównie dotyczą wieku dziecięcego) czy rzadkie choroby zakaźne. Genetycznie uwarunkowane choroby rzadkie występują prawie w każdej dziedzinie medycyny, ale szczególnym miejscem, gdzie pacjenci z tymi chorobami trafiają najczęściej, są poradnie genetyczne.

W Centrum Zdrowia Dziecka już w 1977 r. powstał Zakład Genetyki Medycznej (ZGM), którego profil działalności obejmował początkowo poradnictwo genetyczne i diagnostykę cytogenetyczną (pre- i postnatalną), a od końca lat 80. również diagnostykę molekularną. Działalność ZGM koncentruje się głównie na zagadnieniach związanych z etiologią (identyfikacja wariantów molekularnych i poznanie istoty ich patogennego efektu), symptomatologią (badania korelacji genotyp–fenotyp) i epidemiologią (ustalenie częstości i prevalencji) rzadkich i ultraradkich chorób/zespołów uwarunkowanych genetycznie. W Zakładzie prowadzone są badania diagnostyczno-naukowe o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Aktualnie w ZGM wykonuje się diagnostykę cytogenetyczną i molekularną większości rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie. W centrum zainteresowania ZGM znajdują się głównie zagadnienia z dziedziny dysmorfologii, wrodzonych wad metabolizmu (w tym chorób mitochondrialnych), zaburzeń piętnowania rodzicielskiego, zaburzeń nerwowo-mięśniowych, kardiologicznych, hepatologicznych, endokrynologicznych i immunologicznych. Dla szeregu wybranych chorób rzadkich, które były przedmiotem badań naukowych prowadzonych w ramach projektów finansowanych ze środków publicznych (Komitet Badań Naukowych, Narodowe Centrum Nauki, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Ministerstwo Edukacji i Nauki), opracowano oryginalne schematy postępowania diagnostycznego, wykorzystujące różne procedury metodyczne.

W strukturze ZGM są trzy jednostki: Poradnia Genetyczna, Pracownia Cytogenetyki i Hodowli Tkanek oraz Pracownia Genetyki Molekularnej.

Poradnia Genetyczna działa obecnie w nowej lokalizacji (budynek A, Ośrodek Rehabilitacji), w Centrum Chorób Rzadkich im. Fundacji Polsat, które zostało oficjalnie otwarte 12 kwietnia 2021 r.

Od 2003 r. ZGM uczestniczy w krajowej certyfikacji prowadzonej przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) i należy do Sieci Laboratoriów Rekomendowanych przez PTGC w zakresie zarówno technik cytogenetycznych, jak i molekularnych stosowanych w diagnostyce chorób dziedzicznych w Polsce. Zakład od 2015 r. uczestniczy również w międzynarodowej certyfikacji European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) w zakresie analizy sekwencjonowania (metoda Sangera i nowej generacji), analizy wzoru metylacji w *locus* PWS, AS, BWS, SRS, analizy mtDNA, a także analiz mikromacierzy potwierdzają wykonywanie tych badań zgodnie z obowiązującymi standardami europejskimi.

Obecnie diagnostyka molekularna jest jednym z kluczowych elementów medycyny personalizowanej (ang. *personal medicine*), czyli ukierunkowanej na potrzeby konkretnego pacjenta. Coraz bardziej powszechnym standardem w ustalaniu/weryfikowaniu diagnozy u pacjenta są wielkoskalowe technologie molekularne, a uzyskane z nich wyniki badania genetycznego odnoszą się do wszystkich genów w genomie człowieka – w skali eksomu lub nawet całego genomu. Tego typu badania mają na celu trafniejsze i szybsze rozpoznanie schorzenia lub zidentyfikowanie biologicznej przyczyny choroby oraz podjęcie celowanej i przez to bardziej skutecznej terapii.

Podejmowanie przez ZGM kolejnych wyzwań technologicznych i ich wdrażanie do praktyki było konsekwencją odkryć w dziedzinie genetyki medycznej w świecie, w szczególności technologii genomicznych, kariotypowania molekularnego (aCGH) i sekwencjonowania nowej generacji (NGS).

W molekularnych badaniach cytogenetycznych metoda aCGH stwarza obecnie największe możliwości wykrycia nieznanymi (nowymi) rearanżacji chromosomowych. Technika ta umożliwia ocenę struktury chromosomów na poziomie molekularnym poprzez zastosowanie macierzy klonów sekwencji genomowych. Dzięki wdrożeniu jej w 2012 r. do rutynowych badań u pacjentów IPCZD możliwe jest rozpoznanie etiologii niepełnosprawności intelektualnej z cech dysmorfii lub bez nich, czy też innych zaburzeń rozwojowych, które dotychczas, mimo przeprowadzenia wielu analiz, pozostawały niezdiagnozowane. Ponadto weryfikacja rozpoznania klinicznego umożliwia nierzadko identyfikację znanego lub zupełnie nowego mikrodefektu niemożliwego do rozpoznania za pomocą konwencjonalnych technik. Poza identyfikowaniem zmian na poziomie molekularnym badania te przyczyniają się do poznania relacji pomiędzy zaobserwowanym defektem a obrazem klinicznym choroby. Od 2019 r. w Zakładzie prowadzone są ponadto badania z wykorzystaniem mikromacierzy SNP (ang. *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP).

Metoda sekwencjonowania nowej generacji jest obecnie najbardziej wydajną analizą genetyczną, która w przeciwieństwie do klasycznej metody sekwencjonowania wg Sangera umożliwia badanie setek genów lub całych genomów człowieka w jednym eksperymencie i w krótkim czasie oraz charakteryzuje się bardzo wysoką czułością i dokładnością uzyskanych wyników. Zastosowanie metody NGS dostarcza kompleksowej informacji genetycznej o pacjencie, co



pozwała na szybkie ustalenie przyczyny choroby zarówno u pacjentów z zespołami genetycznymi o złożonym i ciężkim przebiegu, jak również z niejednoznacznym rozpoznaniem klinicznym.

Od 2014 r. ZGM IPCZD, we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, z powodzeniem wykorzystuje analizę NGS w ustalaniu etiologii chorób genetycznych u pacjentów z całej Polski. Wdrożenie tej technologii do rutynowej diagnostyki pediatrycznych pacjentów IPCZD należało bez wątpienia do pionierskich przedsięwzięć w skali kraju. Początkowo w Pracowni Genetyki Molekularnej wykonywane były trzy rodzaje analizy NGS: sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole exome sequencing*; WES), sekwencjonowanie całego genomu mitochondrialnego oraz sekwencjonowanie panelu genów obejmującego >4800 genów powiązanych z etiologią chorób u człowieka (tzw. eksom kliniczny). W 2017 r. oferta ww. procedur badawczych w technologii NGS została wzbogacona o autorski panel diagnostyczny obejmujący 1000 genów, który został opracowany przy współudziale lekarzy z różnych klinik i poradni IPCZD w celu tańszego oraz szybszego realizowania badań diagnostycznych w zakresie najczęstszych chorób uwarunkowanych genetycznie (tzw. skrining genetyczny).

Blisko 5000 wykonanych dotychczas w ZGM IPCZD analiz NGS wykazało wysoką skuteczność nowej technologii. Aktualnie u ponad 50% pacjentów identyfikuje się przyczynę choroby na poziomie molekularnym, podczas gdy wykrywalność etiologii chorób genetycznych przed erą genomiczną, metodami genetyki klasycznej, była o prawie połowę niższa (<30%). Wdrożenie nowej technologii sekwencjonowania, dzięki jej kompleksowemu podejściu, pozwala na skrócenie czasu diagnostyki, z kilku lub kilkunastu lat („odyseja diagnostyczna”) do kilku miesięcy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku bardzo trudnej diagnostyki chorób heterogennych klinicznie lub/i genetycznie (m.in. rzadkich i ultraradkich, o niepełnej ekspresji klinicznej, niejasnej etiologii, nietypowym przebiegu). Szybsza diagnostyka daje szansę na wdrożenie leczenia, jeśli jest dostępne, lub przynajmniej ograniczenie postępu choroby i zapobieganie powikłaniom. Nie do przecenienia jest też możliwość objęcia poradnictwem genetycznym całej rodziny pacjenta. W niedalekiej przyszłości planowane jest wypracowanie ultraszybkiej ścieżki genomicznej na potrzeby diagnostyki chorób zagrażających życiu (jak m.in. wrodzone defekty genetyczne ujawniające się tuż po urodzeniu), w której ustalenie podłoża choroby będzie możliwe w ciągu kilku dni.

Realizacja projektów infrastrukturalnych w latach 2020–2021 pozwoliła na utworzenie w ZGM wysokospecjalistycznego laboratorium Rare-GenomePL oferującego docelowo szybką i tanią wielkoskalową diagnostykę genetyczną kilku tysiącom dzieci z całej Polski rocznie. Odpowiednio wyszkolony w ZGM zespół klinicystów, diagnostów laboratoryjnych, biologów/biotechnologów oraz bioinformatyków jest w stanie sprostać różnorodnym potrzebom diagnostycznym chorób rzadkich w Polsce, oferując bardzo szeroki zakres badań genetycznych, w tym m.in. chorób metabolicznych, immunologicznych, neurologicznych, gastroenterologicznych, nefrologicznych, endokrynologicznych, hematologicznych, zespołów wad z/bez niepełnosprawności intelektualnej oraz innych chorób rzadkich i ciężkich.

Za wyniki prac badawczych Zakład Genetyki Medycznej trzykrotnie uzyskał nagrody Polskiego Towarzystwa Genetycznego i trzykrotnie zwyciężył również w konkursach organizowanych przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej.

W centrum zainteresowania Zakładu i Poradni Genetycznej znajdują się zagadnienia dysmorfologii, czyli rozpoznawanie zespołów powstałych w wyniku nieprawidłowej embriogenezy, ale wachlarz możliwości diagnostycznych chorób rzadkich w zakresie analizy klinicznej oraz cytogenetycznej i molekularnej jest znacznie szerszy i praktycznie obejmuje pełne spektrum chorób rzadkich. Przez wiele lat ZGM był ośrodkiem referencyjnym w Polsce w zakresie diagnostyki klinicznej i molekularnej oraz poradnictwa genetycznego takich chorób, jak: rodzinna krzywica hipofosfatemiczna, hiperamonemia typu II, zespół Huntera, zespół Lescha i Nyhana oraz Kelleya i Seegmüllera, zespoły Pradera i Williego oraz Angelmana, deficyt kinazy glicerolowej, deficyt LCHAD, wrodzona niedoczynność nadnerczy, wrodzony przerost kory nadnerczy, zespół Nijmegen, zespół Smitha, Lemlego i Opitza, zespół Retta, zespół LQT, zespoły Alagille'a, Silvera i Russela, Beckwitha i Wiedemanna, Coffina i Lowry'ego, jak również chorób z grupy Rasopatii, takich jak m.in. zespół Noonan, Costello, CFC oraz chorób mitochondrialnych, w szczególności zespołów Leigha, MERRF, MELAS, LHON, deficytu SCO2 i wielu innych. Prowadzone są ponadto intensywne badania naukowe z wykorzystaniem najnowocześniejszych technik cytogenetyczno-molekularnych pacjentów z translokacjami zrównoważonymi, niepełnosprawnością intelektualną, a także padaczką oraz niedosłuchem (z lub bez cech dysmorfii).

Jednym z najważniejszych osiągnięć Zakładu były badania naukowe prowadzone w ramach projektów naukowych finansowanych przez KBN, które doprowadziły do wyodrębnienia unikatowej w skali światowej grupy kilkudziesięciu pacjentów z zespołem Nijmegen (ang. *Nijmegen breakage syndrome*; NBS) oraz zgromadzenia materiału genetycznego do badań molekularnych (Chrzanowska K et al., Am J Med Genet 1995). Dzięki współpracy nawiązanej z Instytutem Genetyki Człowieka Uniwersytetu Humboldta w Berlinie udało się zlokalizować gen odpowiedzialny za tę chorobę w regionie chromosomowym 8q21.3 (Am J Hum Genet 1997), a następnie współuczestniczyć w pracach międzynarodowego konsorcjum zwieńczonych sklonowaniem genu *NBS1/NBN* i poznaniem jego produktu białkowego, nibryny (Varon R et al. [Chrzanowska K], Cell 1998). Niezwykle ważne stało się ustalenie, że wariant molekularny, c.657\_661del5, jest przyczyną ponad 95% wszystkich przypadków zachorowań na NBS w Polsce, Republice Czeskiej i Ukrainie (tzw. słowiańska mutacja założycielska), a której nosicielstwo w tych populacjach ustalono na ponad 0,5% (Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K et al., Eur J Hum Genet 2000). Sklonowanie genu *NBS1/NBN* zapoczątkowało w wielu ośrodkach na całym świecie niezwykle dynamiczny rozwój badań nad funkcją tego genu w utrzymaniu stabilności genomu ludzkiego (naprawa dwuniciowych uszkodzeń DNA) i w patogenezie nowotworów złośliwych, w szczególności pochodzących z układu limfoidalnego, w których ZGM bardzo aktywnie uczestniczył (Kuśnierz-Wolska B [Chrzanowska K] et al., Clin Cancer Res 2021). Badania własne (realizowane w ramach kilku grantów finansowanych przez KBN, MNiSW, Ministerstwo Zdrowia i we współpracy międzynarodowej) oraz wieloletnie obserwacje dużej grupy pacjentów z NBS (Polscy pacjenci w liczbie ponad 250 stanowią największą grupę chorych na świecie) umożliwiły opracowanie rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych

dla tego zespołu (Chrzanowska K et al., Orph J Rare Dis 2010), które są bardzo często cytowane. Ponadto wyodrębnienie w IPCZD unikatowej w skali światowej grupy kilkudziesięciu pacjentów z zespołem Nijmegen oraz prowadzenie systematycznych obserwacji i wielospecjalistycznych badań we współpracy z różnymi ośrodkami instytutu umożliwiło powstanie 4 rozpraw habilitacyjnych (po jednej w Zakładzie Genetyki Medycznej, Zakładzie Patologii, Zakładzie Mikrobiologii i Immunologii oraz Klinice Immunologii IPCZD).

Kolejnym ważnym osiągnięciem było zwińczenie wieloletnich poszukiwań podłoża choroby u pacjenta Poradni Genetycznej IPCZD z małogłowieciem, mikrosomią i głuchotą, we współpracy z kilkoma ośrodkami zagranicznymi (Uniwersytetami w Amsterdamie, Leiden i Magdeburgu), u którego udokumentowano unikatowy fenotyp komórkowy łączący występowanie cech charakterystycznych dla anemii Fanconiego (łamliwość chromosomów indukowana MMC) oraz dla zespołu Roberta (defekt kohezji chromatyd siostrzanych). Dzięki temu odkryciu udało się zidentyfikować nową jednostkę chorobową spowodowaną zidentyfikowanym po raz pierwszy u człowieka defektem w genie DDX11/ChIR1 oraz wykazanie, że białko DDX11/ChIR1 pełni u człowieka funkcję łączącą dwa odrębne mechanizmy, naprawy DNA i utrzymania kohezji (spójności) chromatyd. Ze względu na miejsce pochodzenia pierwszego opisanego pacjenta autorzy zaakceptowali propozycję nadania chorobie nazwy Warsaw Breakage Syndrome (WABS). Warszawa i Polska od tej pory zawsze będą kojarzone z defektem tego genu (Van der Lelij P, Chrzanowska K et al. Am J Hum Genet 2010). Warto nadmienić, że do 2019 r. opisano na świecie łącznie 17 pacjentów z WABS.

Zakład Genetyki Medycznej IPCZD jako pierwszy w Polsce wdrożył kompleksową diagnostykę przed- i pourodzeniową, w tym bezinwazyjną (materiałem do badań jest mocz ciężarnej), zespołu Smitha, Lemlego i Opitza (SLO; badania realizowane były w ramach trzech grantów KBN oraz częściowo finansowane przez FNP), co sytuuje nas wśród czołowych ośrodków europejskich zajmujących się problematyką tego zespołu. Patogeneza zespołu SLO pozostaje w bezpośrednim związku z zaburzeniami wczesnego (embrionalnego) rozwoju zarodka. Objęcie długofalową opieką dzieci z zespołem SLO przez lekarzy genetyków i lekarzy innych specjalności IPCZD, pomogło we wspólnej inicjatywie utworzenia wraz z rodzicami chorych dzieci Stowarzyszenia (obecnie Fundacji) na Rzecz Osób z Zespołem Smitha, Lemlego i Opitza „SLOmisie”. WIPCZD podjęto także pierwsze próby leczenia dietetycznego tych pacjentów. Badania molekularne wykazały dużą homogenność populacji polskiej w stosunku do innych przebadanych na świecie grup pacjentów z zespołem SLO. Dwie zmiany (p.W151X i p.V326L) wyraźnie dominują w populacji polskiej, stanowiąc łącznie >65%. Ponad 90% wszystkich badanych pacjentów posiada na jednym lub na obu allelach genu *DHCR7* jedną z tych dwóch substytucji (Ciera E et al., Eur J Med. Genet 2006).

ZGM od lat zajmuje się problematyką chorób mitochondrialnych (MD), heterogennej grupy najczęściej wielonarządowych zaburzeń, dla których wielo zachorowania waha się od niemowlęcego do dojrzałego, a spektrum objawów klinicznych oraz podłoża molekularne są niezwykle zróżnicowane. Od 2000 r. w PGM prowadzone są badania defektów w genomie mitochondrialnym, warunkujących m.in. zespoły MELAS, MERRF, NARP, MILS, LHON, PEO, KSS.

W tym samym czasie PGM przystąpiła także do badań molekularnych u pacjentów z zespołem Leigha (LS). Unikalna na skalę światową (pod względem liczebności pacjentów) grupa, stanowiła blisko połowę opublikowanych wówczas przypadków. Wyniki analizy genu *SURF1*, uczestniczącego w procesie składania kompleksu IV systemu fosforylacji oksydacyjnej, wykazały jego znaczący udział w etiologii LS, a obecność dwóch zmian typu SNV u wszystkich pacjentów, pozwoliła na ich wykorzystanie w badaniu pierwszego rzutu w każdym przypadku podejrzenia LS. Od 2013 r. dla pacjentów z podejrzeniem choroby mitochondrialnej prowadzone są w PGM analizy z wykorzystaniem techniki NGS, a współpraca nawiązana z ośrodkami naukowymi w Nijmegen, Monachium i Salzburgu pozwoliła na rozszerzenie zakresu badań genomu o analizę sekwencjonowania transkryptomu, genomu i/lub proteomu. Wynikiem tych prac był udział w powiązaniu blisko 10 nowych genów z podłożem choroby mitochondrialnej oraz opisanie nowych fenotypów dla znanych genów (Pronicka E, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E et al., J Transl Med 2016)). Do tej pory ok. 1700 pacjentów z podejrzeniem choroby mitochondrialnej miało wykonane badanie molekularne, lokując ZGM jako największy ośrodek diagnostyki tych chorób dla pediatrycznych pacjentów w kraju.

Zainteresowania naukowe ZGM obejmują też zagadnienia z zakresu genetyki populacyjnej. Ustalenie częstości występowania nosicielstwa najczęstszych mutacji powodujących zespoły Nijmegen, Leigha, Smitha, Lemlego i Opitza oraz deficytu SCO2 i deficytu LCHAD w populacji polskich noworodków, pozwoliło na oszacowanie częstości występowania tych chorób o szczególnym znaczeniu społecznym i klinicznym w Polsce. Wyniki tych badań wskazują, że zespół SLO jest jedną z najczęstszych w Polsce chorób metabolicznych uwarunkowanych genetycznie. Wysoka częstość nosicielstwa (3,19– 4,17%) i oczekiwana częstość występowania (od 1 na 3 937 do 1 na 2 300) zespołu SLO w populacji polskiej sugeruje, że co 25–30 dziecko rodzi się ze zmutowanym jednym allelem genu *DHCR7*. Liczba klinicznie rozpoznawanych pacjentów z zespołem SLO jest jednak znacznie niższa od oczekiwanej liczby chorych, co prawdopodobnie spowodowane jest z jednej strony niepełnym rozpoznawaniem choroby po urodzeniu (postać łagodna), z drugiej zaś wysokim odsetkiem zgonów w okresie prenatalnym (postać ciężka) (Jezela-Stanek A, Ciara E, Małunowicz E et al., J Inherit Metab Dis 2010).

Dzięki przyznaniu Instytutowi Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka finansowanego w ramach 5. Ramowego Programu Badań i Rozwoju Unii Europejskiej (2003–2005) projektu badawczo-rozwojowego „Pediatryczne Centrum Badawcze – Efektywność Leczenia Dzieci” (akronim PERFECT) w celu utworzenia tzw. Centrum Doskonałości, Zakład Genetyki Medycznej, który był jednym z realizatorów tego projektu (Wp4), dzięki współpracy z wiodącymi ośrodkami naukowymi w Europie zapoczątkował w Polsce proces dostosowywania potencjału badawczego ośrodków genetycznych do potrzeb społecznych i ekonomicznych kraju.

Wyrazem uznania dla naukowej rangi oraz doświadczenia i zaangażowania Zakładu Genetyki IPCZD w diagnostykę i badania nad zespołami dysmorficznymi było zaproszenie Zakładu (wśród pięciu innych ośrodków w Europie) jako partnera do europejskiego programu DYSCERNE (European Network of Centres of Reference for Dysmorphology; 2007–2010) oraz do Akcji COST

(COST Action BM1208 European Network for Human Congenital Imprinting Disorders; 2012–2017). W ramach Akcji COST lekarze Poradni Genetycznej uczestniczyli czynnie w opracowaniu pierwszych międzynarodowych rekomendacji dla dwóch chorób związanych z zaburzeniami piętnowania genomu, zespołu Silvera i Russella (Wakeling et al. [Chrzanowska K], Nature Reviews Endocrinol 2017) oraz zespołu Beckwitha i Wiedemanna (Brioude F et al. [Krajewska-Walasek M], Nature Reviews Endocrinol 2018).

Od 2011 r. ZGM był/jest polskim koordynatorem projektów finansowanych ze środków UE prowadzonych przez konsorcjum Orphanet: ORPHANET EUROPE „Rozbudowa Europejskiego portalu chorób rzadkich i leków sierocych” (2011–2014), RD-ACTION „Wspieranie wdrażania zaleceń w sprawie polityki, informacji i danych dotyczących chorób rzadkich” (2015–2018), ONW (Sieć Orphanet) (2018–2021), OD4RD (Dane Orphanet dla Chorób Rzadkich) (2022–2023). ZGM, jako jeden z przedstawicieli IPCZD, uczestniczy także w projekcie European Joint Action for Rare Diseases (2019–2023), w którym działa w kilku grupach roboczych Filaru 3. Training on data management & quality): WP14.1 Training on the Orphanet nomenclature and RD ontologies for RD research, WP14.2 Standards and quality of genetics/genomics data in laboratory and clinical research practice, WP14.3 Training on strategies to foster solutions of undiagnosed rare disease cases oraz w WP18.2 Evaluation of strategic priorities and development of existing training activities according to specific needs of EU-13 countries. Celem współpracy w ramach EJP RD jest stworzenie warunków dla wymiany wiedzy i doświadczeń w obszarze opieki medycznej i innowacyjnych badań naukowych.

Od 1 stycznia 2022 r. Zakład Genetyki Medycznej IPCZD jest członkiem Europejskiej Sieci Referencyjnej dla Chorób Rzadkich ERN ITHACA (European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability). Sieć obejmuje wrodzone zespoły wad rozwojowych z lub bez niepełnosprawności intelektualnej, lub(i) z innymi zaburzeniami neurorozwojowymi, w tym autyzm, zarówno o ustalonej etiologii genetycznej (nowe fenotypy, heterogenność genetyczna), jak i, w szczególności, o nieustalonym podłożu (identyfikacja nowych zespołów/chorób rzadkich). Nazwa ITHACA odnosi się do odysei, jaką dla wielu pacjentów/rodzin dotkniętych chorobą rzadką jest długotrwała droga do uzyskania diagnozy i specjalistycznej, multidyscyplinarnej opieki medycznej.

Zakład Genetyki Medycznej prowadzi także szeroko zakrojoną działalność edukacyjną i szkoleniową, w tym kursy szkoleniowe CMKP oraz nauczanie indywidualne (w ramach specjalizacji z genetyki klinicznej, pediatrii i endokrynologii). Ustawicznie promowana jest w IPCZD wiedza o rozpoznawaniu chorób genetycznych wśród lekarzy różnych specjalności, szczególnie genetyków klinicznych, ginekologów i położników, neonatologów, neurologów, m.in. poprzez konferencje, publikacje oraz organizowane cyklicznie (3 razy w roku) Spotkania Dysmorfologiczne i stałą łączność elektroniczno-konsultacyjną. Pracownicy ZGM są autorami szeregu rozdziałów dotyczących chorób rzadkich lub grup chorób rzadkich w monografiach opublikowanych przez wydawnictwa krajowe i zagraniczne.

**Chrzanowska KH, Kleijer WJ, Krajewska-Walasek M, Bialecka M, Gutkowska A, Goryluk-Kozakiewicz B, Michalkiewicz J, Stachowski J, Gregorek H, Lysoń-Wojciechowska G, Janowicz W.** Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: The Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57: 462-471.

Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cerosaletti KM, **Chrzanowska KH**, Saar K, Beckmann G, Seemanova E, Cooper PR, Nowak NJ, Stumm M, Weemaes CRM, Gatti RA, Wilson RK, Digweed M, Rosenthal A, Sperling K, Concannon P, Reis A. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998; 93: 467-476.

Varon R, Seemanova E, **Chrzanowska KH**, Hnateyko O, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Krajewska-Walasek M**, **Sykut-Cegielska J**, Sperling K, Reis A. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 900-902.

**Chrzanowska K, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B**, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Review Orphanet J Rare Dis* 2012; 7, e13.

**Wolska-Kuśnierz B**, Pastorczak A, Fendler W, **Wakulińska A**, **Dembowska-Bagińska B**, **Heropolitańska-Pliszka E**, **Piątosa B**, **Pietrucha B**, **Pietruska B**, **Pietruska A**, **Drabko K**, **Lejman M**, **Kołtan S**, **Goździk J**, **Styczyński J**, **Fedorova A**, **Miakova N**, **Deripapa E**, **Kostyuchenko L**, **Krenova Z**, **Hlavackova E**, **Gennery AR**, **Sykora KW**, **Ghosh S**, **Albert MH**, **Balashov D**, **Eapen M**, **Svec P**, **Seidel MG**, **Kilic SS**, **Tomaszewska A**, **Wiesik-Szewczyk E**, **Kreins A**, **Greil J**, **Buechner J**, **Lund B**, **Gregorek H**, **Chrzanowska K**, **Młynarski W**. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clinical Cancer Research* 2021; 27(2), 575-584.

Van der Lelij P, **Chrzanowska K**, Godthelp BC, Rooimans MA, Oostra AB, Stumm M, Zdziennicka M, Joenje H, De Winter JP. Warsaw breakage syndrome, a cohesinopathy associated with mutations in the XPD helicase family member DDX11/ChlR1. *Am J Hum Genet* 2010; 86(2), 262-266.

**Ciara E**, **Popowska E**, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Jurkiewicz D**, **Borucka-Mankiewicz M**, **Kowalski P**, **Goryluk-Kozakiewicz B**, **Nowaczyk MJ**, **Krajewska-Walasek M**. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *Eur J Med Genet* 2006; 49(6): 499-504.

Jezela-Stanek A, **Ciara E**, **Malunowicz E**, **Chrzanowska K**, **Latos-Bieleńska A**, **Krajewska-Walasek M**. Smith-Lemli-Opitz syndrome Collaborative Group. Differences between predicted and established diagnoses of Smith-Lemli-Opitz syndrome in the Polish population: underdiagnoses or loss of affected fetuses? *J Inher Metab Dis* 2010 Dec; 33 Suppl 3: S241-8.

**Pronicka E**, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Ciara E**, **Trubicka J**, **Rokicki D**, **Karkucińska-Więckowska A**, **Pajdowska M**, **Jurkiewicz E**, **Halat P**, **Kosińska J**, **Pollak A**, **Rydzanicz M**, **Stawinski P**, **Pronicki M**, **Krajewska-Walasek M**, **Płoski R**. New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre. *J Transl Med* 2016 Jun 12; 14(1): 174.

Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton APM, **Chrzanowska K**, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grrnskov K, Hokken-Koelega ACS, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnik, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Oliver Petit I, Russo S, Said E, Toumba M, Tumer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Karen Temple I, Mackay DJG, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology* 2017: Vol. 13, Nr 2, s. 105-124.

Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Battista Ferrero G, Boonen SE, Cole T, Baker R, Bertolotti M, Cocchi G, Coze C, De Pellegrin M, Hussain K, Ibrahim A, Kilby MD, **Krajewska-Walasek M**, Kratz CP, Ladusans EJ, Lapunzina P, Y Le Bouc Y, Maas SM, Macdonald F, Ounap K, Peruzzi L, Rossignol S, Russo S, Shipster C, Skórka A, K. Tatton-Brown K, Tenorio J, Tortora C, Gronskov K, Netchine I, Hennekam RC, Prawitt D, Tumer Z, Eggermann T, Mackay DJC, Riccio A, Maher ER. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; Vol. 14, Nr 4, s. 229-249.

### 4.3. Choroby metaboliczne

Ewa Pronicka, Anna Tylki-Szymańska, Patryk Lipiński

Choroby metaboliczne stanowią ważną grupę chorób rzadkich. IPCZD od początku swojego działania objął opieką pacjentów z określonymi grupami chorób metabolicznych. Lekarze pracujący w IPCZD zdobyli unikatowe doświadczenie w skali Europy, sprawując opiekę nad polskimi pacjentami z określonymi jednostkami chorobowymi.

W ramach udostępniania w kraju nowych jakościowo metod diagnostycznych w IPCZD wdrożono własną koncepcję „skriningu selektywnego w kierunku wrodzonych wad metabolizmu”. W oparciu o analizę GC-MS i 10 innych testów zidentyfikowano ponad 2500 pacjentów z chorobami rzadkimi, wśród ponad 34 000 poddanych skriningowi chorych dzieci.

Szeroka opieka nad polską populacją pozwoliła na analizy występowania chorób autosomalnie recesywnych – wykazano różną częstość występowania określonych chorób w poszczególnych regionach Polski w odniesieniu do układu geograficznego i historycznego. Na podstawie liczby heterozygot w populacji polskiej oszacowano częstość dwóch deficytów beta-oksydacji kwasów tłuszczowych odpowiednio na 1:27,000 (MCAD) i 1:118,336 (LCHAD) z wybiórczą przewagą tego ostatniego w populacji kaszubskiej (1:16,900), co doprowadziło do poprawy rozpoznawalności tych w pełni uleczalnych, ale potencjalnie groźnych zaburzeń metabolicznych.

Warto wymienić szereg jednostek chorobowych, którymi IPCZD zajmuje się od pierwszych lat swojej działalności i opracowało charakterystykę kliniczną, biochemiczną i molekularną tych chorób na podstawie własnych doświadczeń.

Do takich chorób należy zespół Retta – w 1988 r. ukazał się pierwszy w Polsce opis 12 pacjentek z zespołem Retta, następnie poszerzony o analizę kliniczną na podstawie obserwacji 100 osób z tym zespołem.

IPCZD objęło opieką centralną pacjentów z chorobą Gauchera, z istotnym wkładem zarówno w charakterystykę kliniczną, jak i leczenie tej choroby. Eksperci IPCZD scharakteryzowali specyficzną populację polskich pacjentów z postacią neuronopatyczną choroby Gauchera typu 3, wykazując jej charakterystyczne cechy podobne do szwedzkiej postaci norrbotniańskiej, jako zjawisko genetycznego klastera przestrzennego. W wyniku obserwacji wieloletniego leczenia enzymatycznego tych pacjentów wykazano skuteczność i zasadność terapii enzymatycznej. Zidentyfikowano i przedstawiono opis przebiegu deficytu saponiny C w nieneuronopatycznej postaci choroby Gauchera. Jednocześnie wykazano nieskuteczność terapii metodą hamowania syntezy substratu w tych przypadkach. W pracach dotyczących ekspresji biomarkerów w chorobach lizosomalnych wykazano ich współzależność i powiązanie z cechami klinicznymi. W IPCZD jako w pierwszym ośrodku w kraju wdrożono enzymatyczną terapię zastępczą (leczenie enzymatyczne) u chorych na choroby lizosomalne: chorobę Gauchera w 1995 r. i w kolejnych latach w MPS I,

MPS II, MPS VI, chorobie Pompego, deficycie kwaśnej lipazy (LAL-D) i chorobie Fabry'ego. Przeprowadzono badania kliniczne drugiej i trzeciej fazy dotyczące różnych form terapii w chorobach lizosomalnych, głównie enzymatycznej terapii zastępczej: w chorobie Fabry'ego, mukopolisacharydozie typu II, chorobie Gauchera typu I, deficycie kwaśnej lipazy (LAL-D) i mannozydozie oraz metodą hamowania syntezy substratów w chorobie Fabry'ego i stymulacji HSP w chorobie Niemann-Picka typu C. Wykazano zależność genotypu i fenotypu z zajęciem układu krążenia w homozygotycznym wariacie R152W genu ARSB w mukopolisacharydozie typu VI w klasterze obejmującym tereny Europy Środkowej i Wschodniej.

Po raz pierwszy w kraju wprowadzono enzymatyczną diagnostykę glikogenez (GSD) wątrobowych, a następnie zaproponowano schemat diagnostyki różnicowej GSD I a/b i GSD VI/IX w oparciu o test obciążenia glukagonem, co pozwoliło na ustalenie rozpoznania u ponad 80 pacjentów. Kolejnym osiągnięciem było potwierdzenie w tych grupach skuteczności dwóch odrębnych terapii (wlewy dożołądkowe, skrobia kukurydziana) i reżimów dietetycznych (z przewagą węglowodanów lub białka).

Wprowadzono ponadto autorski schemat diagnostyczny w hipoglikemiach metabolicznych i endokrynologicznych u dzieci, w tym w hiperinsulinizmie.

Zmodyfikowano schemat leczenia rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej (XLH) poprzez zastosowanie wlewów fosforanów i aktywnego metabolitu witaminy D, co znacznie ograniczyło stopień kalectwa, znosząc konieczność operacji ortopedycznych u ponad 150 chorych dzieci. Długo przed wyjaśnieniem patomechanizmu choroby (zwiększenie poziomu FGF23 i bezpośredni wpływ na kości) wykazano pierwotny charakter niedoboru wzrostu w XLH i jego wybiórczej odporności na leczenie fosforanami.

Istotnym osiągnięciem w skali międzynarodowej była także identyfikacja i prezentacja wyników wieloletniej obserwacji przebiegu deficytu THR alfa u najliczniejszej na świecie grupy pacjentów.

IPCZD opracował i wdrożył schemat diagnostyki chorób mitochondrialnych u dzieci w oparciu o aktualnie dostępne warunki w kraju, stopniowo optymalizując diagnostykę. Przypadki pacjentów pozostających pod opieką IPCZD były podstawą charakterystyki fenotypu nowo odkrywanych genotypów w badaniach wielośrodkowych (ACAD9, VARS2, MTFMT, FDXR). IPCZD miał swój czynny udział w odkryciu nowych genów mitochondrialnych (SERAC1, CLPB, TMEM126B, NAXE, NDUFB8). Większość dotyczyła zmarłych pacjentów, u których zdiagnozowano deficyty kompleksów łańcucha oddechowego. Zgodę rodziców i materiał biologiczny (biopsja mięśni, fibroblasty) zabezpieczono i poddano dalszej analizie DNA z chwilą dostępności sekwencjonowania całokosmowego (WES).

Na podstawie wieloletniej obserwacji pacjentów z zespołem Leigha opracowano „hipotezę hipokapniczną zespołu Leigha”. Hipoteza zakłada, że przyczyną rozwoju zespołu Leigha jest napadowa hiperwentylacja z obniżeniem pCO<sub>2</sub> i alkalozą oddechową w mitochondriach z udziałem rozpuszczalnej cyklazy adenilowej (cAC) zależnej od stężenia jonów HCO<sub>3</sub>. Potwierdzenie hipotezy wymaga techniki bezpośredniego oznaczania pH mitochondrialnego, do chwili obecnej niedostępnej.

Wykazano także, że fenotyp Werdniga-Hoffmanna ze zmianami SMA-like w biopsji mięśnia jest powszechny u niemowląt z defektem mitochondrialnym spowodowanym homozygotyczną mutacją c.1541G>A, p.Glu140Lys (E140K) w genie SCO2, co wymaga różnicowania z rdzeniowym zanikiem mięśni. Podstawą rozpoznania może być deficyt kompleksu IV łańcucha oddechowego.



Istotnym osiągnięciem IPCZD było wykazanie idiopatycznej hiperkalcemii u dzieci (IIH) jako odrębnego defektu i opis patomechanizmu (wzrost 25-OHD, nadwrażliwość na wit. D) wiele lat przed wykryciem podłoża molekularnego. Kilkadziesiąt chorych niemowląt objęto wieloletnim monitorowaniem i specyficznym leczeniem, co zapobiegło niewydolności nerek. Ostatnio, po 20 latach, potwierdzono obecność mutacji w nowo opisanych genach (CYP24A1 lub SLC34A1) w 100% zbadanych już dorosłych chorych.

IPCZD brał także czynny udział we wprowadzeniu eksperymentalnego leczenia NTBC (inhibitor dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu) w tyrozynieii typu I u dzieci z zaawansowanym przebiegiem choroby. Wynaleziony przez Lindstedta i Holme (Szwecja) preparat zmienił tę nieuleczalną chorobę z niewydolnością wątroby i nerek w łagodne schorzenie leczone doustnie, o ile rozpoznanie zostanie ustalone w okresie wczesnoobjawowym. Wdrożono program poprawy diagnostyki tego niezmiernie rzadkiego zaburzenia metabolicznego w populacji polskiej (w oparciu o skryning selektywny).

W IPCZD od ponad 20 lat jest przeprowadzana diagnostyka ogniskowania izoform transferryny jako metoda identyfikacji zaburzeń glikozylacji. Wykryto także, że w nieleczonej wrodzonej nietolerancji fruktozy (HFI) występuje wtórny zespół zaburzeń glikozylacji, co pozwoliło na opracowanie nowego testu diagnostycznego HFI w oparciu o ocenę glikozylacji transferryny.

Unikatowy w skali kraju, jak i świata dorobek diagnostyczny i obserwacji klinicznej pacjentów z zaburzeniami glikozylacji (CDG) został opisany w wielu pracach oryginalnych w odniesieniu do różnych dominujących objawów – wątrobowych, neurologicznych i innych.

W Klinice Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych prowadzone jest również autorskie niekomercyjne badanie kliniczne p.t. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenozą Ib” (EMPAtia), realizowane w ramach funduszy Agencji Badań Medycznych. Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych jest pierwszym z dwóch ośrodków na świecie, w których niezależnie rozpoczęto badania nad empagliflozyną w tym zastosowaniu.

## Piśmiennictwo

**Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Ługowska A, Górka D.** The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 261-2.

**Piekutowska-Abramczuk D, Olsen RKJ, Wierzbka J, Popowska E, Jurkiewicz D, Ciara E, Ołtarzewski M, Gradowska W, Sykut-Cegielska J, Krajewska-Walasek M, Andersen BS, Gregersen N, Pronicka E.** A comprehensive HADHA c.1528G>C frequency study reveals high prevalence of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in Poland. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010; 33: 373-377.

**Bentkowski Z, Tylki-Szymańska A, Józwiak S.** Rozpoznawanie zespołu Retta w oparciu o własne obserwacje w grupie 100 dziewczynek. *Neurol Dziec* 2001; 10, 19: 1-0.

**Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E.** Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 339-46.

**El-Beshlawy A, Tylki-Szymańska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, Batista JL, Cox GF, Mistry PK.** Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab* 2017; 120: 47-56.

**Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Ługowska A, Millat G, Vaccaro AM, Jurkiewicz E.** Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet* 2007; 72: 538-42.

**Tylki-Szymańska A, Szymańska-Rożek P, Hasiński P, Ługowska A.** Plasma chitotriosidase activity versus plasma glucosylsphingosine in wide spectrum of Gaucher disease phenotypes – A statistical insight. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 495-500.

Baydakova G, Ilyushkina A, Gaffke L, Pierzynowska K, Bychkov I, **Ługowska A**, Wegrzyn G, **Tylki-Szymańska A**, Zakharova E. Elevated LysoGb3 Concentration in the Neuronopathic Forms of Mucopolysaccharidoses. *Diagnosics (Basel)* 2020; 10: 155.

Jurecka A, Zakharova E, Cimbaliestiene L, Gusina N, Kulpanovich A, Golda A, Opoka-Winiarska V, Piotrowska E, Voskoboeva E, **Tylki-Szymańska A**. Mucopolysaccharidosis type VI: a predominantly cardiac phenotype associated with homozygosity for p.R152W mutation in the ARSB gene. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1291-9.

**Pronicka E**, Popowska E, **Rowińska E**, **Arasimowicz E**, **Syczewska M**, **Jurkiewicz D**, **Lebiedowski M**. Anthropometric characteristics of X-linked hypophosphatemia. *American Journal of Human Genetics* 2004; 126A: 141-149.

**Tylki-Szymańska A**, Acuna-Hidalgo R, **Krajewska-Walasek M**, **Lecka-Ambroziak A**, Steehouwer M, Gilissen C, Brunner HG, Jurecka A, **Rózdżyńska-Świątkowska A**, Hoischen A, **Chrzanowska KH**. Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor  $\alpha$  gene (THRA). *J Med Genet* 2015; 52: 312-6.

**Pronicka E**, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Ciara E**, **Trubicka J**, **Rokicki D**, **Karkucińska-Więckowska A**, **Pajdowska M**, **Jurkiewicz E**, **Halat P**, **Kosińska J**, **Pollak A**, **Rydzanicz M**, **Stawiński P**, **Pronicki M**, **Krajewska-Walasek M**, **Płoski R**. New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre. *Journal of Translational Medicine* 2016; 14: 174.

Repp BM, Mastantuono E, Alston CL, Haack TB, Rötig A, Ardisson A, Lombès A, Catarino CB, Diodato D, Schottmann G, Poulton J, Burlina A, Jonckheere A, Munnich A, Rolinski B, Ghezzi D, Rokicki D, Wellesley D, Martinelli D, Wenhong D, Lamantea E, Ostergaard E, **Pronicka E**, Pierre G, Smeets HJM, Wittig I, Scurr I, de Coo IFM, Moroni I, Smet J, Mayr JA, Dai L, de Meirleir L, Schuelke M, Zeviani M, Morscher RJ, McFarland R, Seneca S, Klopstock T, Meitinger T, Wieland T, Strom TM, Herberg U, Ahting U, Sperl W, Nassogne MC, Ling H, Fang F, Freisinger P, Van Coster R, Strecker V, Taylor RW, Häberle J, Vockley J, Prokisch H, Wortmann S. Clinical, biochemical and genetic spectrum of 70 patients with ACAD9 deficiency: is riboflavin supplementation effective? *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 120.

Bruni F, Di Meo I, Bellacchio E, Webb BD, McFarland R, Chrzanowska-Lightowlers ZMA, He L, **Skorupa E**, Moroni I, Ardisson A, Walczak A, Tyynismaa H, Isohanni P, Mandel H, Prokisch H, Haack T, Bonnen PE, Enrico B, **Pronicka E**, Ghezzi D, Taylor RW, Diodato D. Clinical, biochemical, and genetic features associated with VARS2-related mitochondrial disease. *Hum Mutat* 2018; 39: 563-578.

Hayhurst H, de Coo IFM, **Piekutowska-Abramczuk D**, Alston CL, Sharma S, Thompson K, Rius R, He L, Hopton S, Ploski R, **Ciara E**, Lake NJ, Compton AG, Delatycki MB, Verrips A, Bonnen PE, Jones SA, Morris AA, Shakespeare D, Christodoulou J, **Wesol-Kucharska D**, **Rokicki D**, Smeets HJM, **Pronicka E**, Thorburn DR, Gorman GC, McFarland R, Taylor RW, Ng YS. Leigh syndrome caused by mutations in MTFMT is associated with a better prognosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2019 Feb 17; 6(3): 515-524. doi: 10.1002/acn3.725. Erratum in: *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 821.

Stenton SL, **Piekutowska-Abramczuk D**, Kulterer L, Kopajtich R, Claeys KG, **Ciara E**, Eisen J, Ploski R, **Pronicka E**, **Malczyk K**, Wagner M, Wortmann SB, Prokisch H. Expanding the clinical and genetic spectrum of FXR deficiency by functional validation of variants of uncertain significance. *Hum Mutat* 2021; 42: 310-319.

Wortmann SB, Vaz FM, Gardetichik T, Vissers LE, Renkema GH, Schuurs-Hoeijmakers JH, Kulik W, Lammens M, Christin C, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, Nijtmans LG, Grünewald A, Klein C, Gerhold JM, Kozicz T, van Hasselt PM, Harakalova M, Kloosterman W, Barić I, **Pronicka E**, Ucar SK, Naess K, Singhal KK, Krumina Z, Gilissen C, van Bokhoven H, Veltman JA, Smeitink JA, Lefeber DJ, Spelbrink JN, Wevers RA, Morava E, de Brouwer AP. Mutations in the phospholipid remodeling gene SERAC1 impair mitochondrial function and intracellular cholesterol trafficking and cause dystonia and deafness. *Nat Genet* 2012; 44: 797-802.

Wortmann SB, Ziętkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW, Muntau AC, Rakovic A, Renkema GH, Rodenburg RJ, Strom TM, Meitinger T, Rubio-Gozalbo ME, Chruscziel E, Distelmaier F, Golzio C, Jansen JH, van Karnebeek C, Lillquist Y, Lücke T, Öunap K, Zordania R, Yapito-Lee J, van Bokhoven H, Spelbrink JN, Vaz FM, Pras-Raves M, Ploski R, **Pronicka E**, Klein C, Willemsen MA, de Brouwer AP, Prokisch H, Katsanis N, Wevers RA. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain

atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 245-57.

Alston CL, Compton AG, Formosa LE, Strecker V, Oláhová M, Haack TB, Smet J, Stouffs K, Diakumis P, Ciara E, Cassiman D, Romain N, Yarham JW, He L, De Paepe B, Vanlander AV, Seneca S, Feichtinger RG, Płoski R, **Rokicki D**, **Pronicka E**, Haller RG, Van Hove JL, Bahlo M, Mayr JA, Van Coster R, Prokisch H, Wittig I, Ryan MT, Thorburn DR, Taylor RW. Biallelic Mutations in TMEM126B Cause Severe Complex I Deficiency with a Variable Clinical Phenotype. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 217-27.

**Piekutowska-Abramczuk D**, Assouline Z, Mataković L, Feichtinger RG, Koňariková E, **Jurkiewicz E**, Stawiński P, Gusic M, Koller A, Pollak A, Gasperowicz P, **Trubicka J**, **Ciara E**, **Iwanicka-Pronicka K**, **Rokicki D**, Hanein S, Wortmann SB, Sperl W, Rötig A, Prokisch H, **Pronicka E**, Płoski R, Barcia G, Mayr JA. NDUF8 Mutations Cause Mitochondrial Complex I Deficiency in Individuals with Leigh-like Encephalomyopathy. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 460-467.

**Pronicka E**. Hypocapnic hypothesis of Leigh disease. *Medical Hypotheses* 2017; 101: 23-27.

**Pronicka E**, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Popowska E**, **Pronicki M**, **Karczmarewicz E**, **Sykt-Cegielska J**, **Taybert J**. Compulsory hyperventilation and hypocapnia of patients with Leigh syndrome associated with SURF1 gene mutations as a cause of low serum bicarbonates. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2001; 24: 707-714.

**Pronicka E**, **Piekutowska-Abramczuk D**, **Szymańska-Debińska T**, **Bielecka L**, **Kowalski P**, **Luczak S**, **Karkucińska-Więckowska A**, **Migdał M**, **Kubalska J**, **Zimowski J**, **Jamróz E**, **Wierzbaj J**, **Sykt-Cegielska J**, **Pronicki M**, **Zaremba J**, **Krajewska-Walasek M**. The natural history of SCO2 deficiency in 36 Polish children confirmed the genotype-phenotype correlation. *Mitochondrion* 2013; 13: 810-816.

**Pronicka E**, **Ciara E**, **Halat P**, **Janiec A**, **Wójcik M**, **Rowińska E**, **Rokicki D**, **Pludowski P**, **Wojciechowska E**, **Wierzbicka A**, **Książczyk JB**, **Jacoszek A**, **Konrad M**, **Schlingmann KP**, **Litwin M**. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IH cases. *J Appl Genet* 2017; 58: 349-53.

**Pronicka E**, **Rowińska E**, **Bentkowski Z**, **Zawadzki J**, **Holme E**, **Lindstedt S**. Treatment of two children with hereditary tyrosinaemia type I and long-standing renal disease with a 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor (NTBC). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1996; 19: 234-238.

**Pronicka E**, **Adamowicz M**, **Kowalik A**, **Płoski R**, **Radomyśka B**, **Rogaszevska M**, **Rokicki D**, **Sykt-Cegielska J**. Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. *Pediatric Research* 2007; 62, 101-105.

**Adamowicz M**, **Pronicka E**. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome-like transferrin isoelectric focusing pattern in untreated fructosaemia. *European Journal of Pediatrics* 1996; 155: 347-348.

**Lipiński P**, **Rózdżyńska-Świątkowska A**, **Bogdańska A**, **Tylki-Szymańska A**. Anthropometric Phenotype of Patients with PMM2-CDG. *Children (Basel)* 2021; 8: 852.

**Bogdańska A**, **Lipiński P**, **Szymańska-Rożek P**, **Jezela-Stanek A**, **Rokicki D**, **Socha P**, **Tylki-Szymańska A**. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 17.

**Lipiński P**, **Bogdańska A**, **Tylki-Szymańska A**. Congenital disorders of glycosylation: Prevalence, incidence and mutational spectrum in the Polish population. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27: 100726.

**Bogdańska A**, **Lipiński P**, **Szymańska-Rożek P**, **Jankowska I**, **Socha P**, **Tylki-Szymańska A**. Pediatric Liver Disease Patients and Secondary Glycosylation Abnormalities. *Front Pediatr* 2021; 8: 613224.

#### 4.4. Pierwotne niedobory odporności

Małgorzata Pac

Pierwotne niedobory odporności (PNO), nazywane od 2019 r. wrodzonymi błędami odporności (ang. Inborn Errors of Immunity; IEI), stanowią zróżnicowaną grupę wrodzonych, uwarunkowanych genetycznie defektów

odporności, zaliczanych do chorób rzadkich występujących z częstością ok. 1:10 000 do 1:50 000 urodzeń. Najnowszy raport IUIS z czerwca 2022 r. wskazuje na liczbę 485 wrodzonych błędów odporności przypisanych do 10 kategorii.

Klinika Immunologii IPCZD, jako jeden z wiodących ośrodków immunologii dziecięcej w Polsce, obejmuje opieką właściwie wszystkie grupy pacjentów z PNO oraz z powikłaniami i/lub objawami autoimmunizacyjnymi. Dla wielu chorób jest centralnym ośrodkiem w Polsce, w którym są one leczone. Klinika Immunologii współpracuje z ośrodkami transplantologicznymi w zakresie leczenia przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, zarówno od dawców niespokrewnionych, jak i spokrewnionych.

Od momentu utworzenia Kliniki Immunologii diagnozujemy i leczymy w niej dzieci z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności (SCID). W 1998 r. pierwsze dziecko z SCID zostało zakwalifikowane do transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Do 2022 r. w ośrodkach transplantologicznych przeszczepiono ok. 100 pacjentów zdiagnozowanych w naszym ośrodku. Od wielu lat rozszerzamy kwalifikację do HSCT w grupie innych wrodzonych błędów odporności: w przewlekłej chorobie ziarniniakowej, złożonych zaburzeniach odporności, w tym w zespole Wiskott-Aldrich (WAS) oraz zespole Nijmegen (NBS). Unikatowe doświadczenia polskie oraz z krajów centralnej i wschodniej Europy, gdzie notowana jest najwyższa liczba chorych z NBS, dotyczące przebiegu klinicznego i HSCT zostały opublikowane w piśmiennictwie o zasięgu międzynarodowym.

Od 2009 r. Klinika Immunologii, jako jedyny ośrodek w Polsce, prowadzi współpracę z Kliniką Immunologii i Transplantacji Great Ormond Street Hospital (GOSH) w Londynie w zakresie leczenia przeszczepieniem ludzkiej grasicy u dzieci z całkowitym zespołem DiGeorge'a. W Klinice Immunologii ma miejsce diagnostyka oraz kwalifikacja chorych dzieci z brakiem grasicy (całkowity zespół DiGeorge'a w przebiegu delecji 22q11, zespołu CHARGE i in.) do transplantacji grasicy oraz leczenie przed- i potransplantacyjne, w tym powikłań autoimmunizacyjnych.

W latach 2009–2022 w GOSH dokonano przeszczepu u ponad 40 dzieci, w tym 5 z Polski. Pierwsze doświadczenia w zakresie transplantacji ludzkiej grasicy zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Zespół Kliniki Immunologii był wielokrotnie współwykonawcą grantów europejskich (EURO-PID-NAS QLG1-CT-2001-01395, QLG1-CT-2002-90358, PERFECT) oraz polskich (KBN, MNiSW), mających na celu poprawę świadomości, diagnostyki i leczenia wrodzonych błędów odporności. Ich efektem było utworzenie, z inicjatywy Kliniki Immunologii, Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności (PGR ds. PNO) oraz organizowanie licznych, cyklicznych konferencji naukowo-szkoleniowych, m.in. Szkoły Immunologii. Na podstawie wieloletnich doświadczeń w diagnostyce i leczeniu powikłań po szczepieniu BCG u dzieci z wrodzonymi błędami układu odporności opracowano zasady postępowania, które od 2007 r. do chwili obecnej są standardem diagnostyczno-terapeutycznym przyjętym przez Europejskie Towarzystwo Niedoborów Odporności ([www.esid.com](http://www.esid.com)) i opublikowanym.

Dzięki wieloletnim badaniom i obserwacjom po raz pierwszy wskazano na kluczową rolę limfocytów NK w obronie przed rozwojem uogólnionego zakażenia BCG u dzieci z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności. Kolejna praca potwierdziła zmniejszoną reaktogenność polskiej szczepionki BCG w porównaniu z innymi szczepionkami BCG stosowanymi na świecie.

W ramach współpracy z Hôpital Necker/INSERM w Paryżu oraz Rockefeller University w Nowym Jorku, w Klinice Immunologii poszerzono diagnostykę szczególnej grupy zaburzeń odporności wrodzonej, jaką stanowią defekty pełni interferon gamma – interleukina 12, związane z wysokim ryzykiem ciężkich zakażeń wywołanych przez prątki gruźlicy środowiskowe i szczepionkowe, a także Salmonella.

W latach 2017–2022 realizowany był grant europejski w ramach projektu naukowo-badawczego i transgranicznej współpracy polsko-niemieckiej, współfinansowany ze środków Unii Europejskiej – Interreg V A Meklemburgia-Pomorze Przednie/Brandenburgia/Polska (woj. zachodniopomorskie): „Innowacyjny polsko-niemiecki transgraniczny program wczesnej diagnostyki i leczenia chorób rzadkich u noworodków”.

W ramach grantu przebadano ponad 100 000 noworodków z ww. obszarów, rozpoznając: 1 ciężki złożony niedobór odporności (SCID), 1 złożony niedobór odporności (CID), 2 agammaglobulinemie AR w przebiegu defektu IGLL1, 1 zespół Nijmegen, 1 delta talassemię, 1 limfopenię wtórną do leczenia immunosupresyjnego matki. Dzięki wczesnej diagnostyce dzieci z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych (TREC i KREC – w kierunku limfopenii T i B) oraz potwierdzeniu ich m.in. badaniami cytometrycznymi oraz genetycznymi możliwe było szybkie włączenie leczenia docelowego (przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin, profilaktyka antybiotykowa, unikanie badań obrazowych z użyciem promieni X). Wczesna diagnostyka i wczesne leczenie zdecydowanie zmniejszają ryzyko powikłań, wpływają na lepsze efekty terapeutyczne, jakość życia pacjentów i ich rodzin, ale również obniżają koszty leczenia (Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration, *Frontiers in Immunology*, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01948 oraz liczne prezentacje na konferencjach naukowych. W dalszym etapie zakłada się włączenie badań przesiewowych noworodków w kierunku SCID i innych ciężkich wrodzonych błędów odporności przebiegających z limfopenią T i/lub B do polskiego programu badań przesiewowych).

#### Piśmiennictwo

**Wolska-Kusnierz B, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Dembowska-Baginska B, Heropolitanska-Pliszka E, Piątosza B, Pietrucha B, Kałwak K, Ussowicz M, Pieczonka A, Drabko K, Lejman M, Koltan S, Gozdziak J, Styczynski J, Fedorova A, Miakowa N, Deripapa E, Kostyuchenko L, Krenova Z, Hlavackova E, Gennery AR, Sykora KW, Ghosh S, Albert MH, Balashov D, Eapen M, Svec P, Seidel MG, Kilic SS, Tomaszewska A, Wiesik-Szewczyk E, Kreins A, Greil J, Buechner J, Lund B, Gregorek H, Chrzanowska K, Mlynarski W.** Hematopoieticstemcelltransplantationpositively affects the natural history of cancer inNijmegenBreakage Syndrome. *Clin Cancer Res* 2021 Jan 15; 27(2): 575-584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2574. Epub 2020 Oct 20.

Davies EG, Cheung M, Gilmour K, Maimaris J, Curry J, Furmanski A, Sebire N, Halliday N, Mengrelis K, Adams S, Bernatoniene J, Bremner R, Browning M, Devlin B, Erichsen HS, Gaspar HB, Hutchison L, Ip W, Ifversen M, Leahy TR, McCarthy E, Moshous D, Neuling K, **Pac M**, Papadopol A, Parsley KL, Poliani L, Ricciardelli I, Sanson DM, Voor T, Worth A, Crompton T, Markert ML, Thrasher AJ. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017 Dec; 140(6): 1660-1670.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.020.

**Bernatowska E, Wolska-Kuśnierz B, Kurenko-Deptuch M, Pac M, Zwolska Z, CasanovaJL, Piątosza B, van Dongen J, Roszkowski K, Mikoluc B, Klaudel Dreszler M, Liberek A.** Disseminated bacillus Calmette-Guerin infection and immunodeficiency. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(5): 799-1.

**Bernatowska E, Skomska-Pawliszak M, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernat-Sitarz K, Dąbrowska-Leonik N, Bohynikova N, Piątosza B, Lutyńska A, Augustynowicz E, Augustynowicz-Kopeć E, Korzeniewska-Koseła M, Krasieńska M, Krzysztopa-Grzybowska K, Wieteska-Klimczak A, Książyk JB, Jackowska T, van den Burg M, van Dongen JJM, Casanova JL, Picard C, Mikołuc B.** BCG Moreau vaccine safety profile and NK Cells-double protection against disseminated BCG infection in retrospective study of BCG vaccination in 52 Polish children with severe combined

immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2020; Jan 40(1): 138-146. doi:10.1007/s10875-019-00709-1. Epub 2019.

**Bernatowska E, Pac M, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Dąbrowska-Leonik N, Skomska-Pawliszak M, Bernat-Sitarz K, Krzysztopta-Grzybowska K, Wolska-Kuśnierzb B, Bohynikova N, Augustynowicz E, Augustynowicz-Kopeć E, Korzeniewska-Kosela M, Wieteska-Klimczak A, Książyk JB, Jackowska T, van den Burg M, Casanova JL Picard C, Mikołuc B.** BCG Moreau Polish substrain infections in patients with inborn errors of immunity: 40 Years of experience in the Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute, Warsaw. *Front Pediatr* 19 May 2022 | <https://doi.org/10.3389/fped.2022.839111>.

de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, Al-Muhsen S, Janniére L, Rose Y, de Suremain M, Kong XF, Filipe-Santos O, Chappier A, Picard C, Fischer A, Dogu F, Ikinciogullari A, Tanir G, Al-Hajjar S, Al-Jumaa H, Frayha HH, AlSum Z, Al-Ajaji S, Alangari A, Al-Ghoniaim A, Adimi P, Mansouri D, Ben-Mustapha I, Yancoski J, Garty BZ, Rodriguez-Gallego C, Caragol I, Kutukculer N, Kumararatne DS, Patel S, Doffinger R, Exley A, Jeppsson O, Reichenbach J, Nadal D, Boyko Y, **Pietrucha B**, Anderson S, Levin M, Schandené L, Schepers K, Eflra A, Mascart F, Matsuoka M, Sakai T, Siegrist CA, Freceirova K, Blüetters-Sawatzki R, Bernhöft J, Freihorst J, Baumann U, Richter D, Haerynck F, De Baets F, Novelli V, Lammas D, Vermeylen C, Tuerlinckx D, Nieuwhof C, **Pac M**, Haas WH, Müller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Levy J, Raj R, Cohen AC, Lewis DB, Holland SM, Yang KD, Wang X, Wang X, Jiang L, Yang X, Zhu C, Xie Y, Lee PPW, Chan KW, Chen TX, Castro G, Natera I, Codoceo A, King A, Bezrodnik L, Di Giovanni D, Gaillard MI, de Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, da Silva Duarte AJ, Aldana R, Espinosa-Rosales FJ, Bejaoui M, Bousfiha AA, Baghdadi JE, Özbek N, Aksu G, Keser M, Somer A, Hatipoglu N, Aydogmus Ç, Asilsoy S, Camcioglu Y, Gülle S, Ozgur TT, Ozen M, Oleastro M, Bernasconi A, Mamishi S, Parvaneh N, Rosenzweig S, Barbouche R, Pedraza S, Lau YL, Ehlayel MS, Fieschi C, Abel L, Sanal O, Casanova JL. Revisiting human IL-12Rβ1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine* 2010; 89(6): 381-402. doi:10.1097/MD.0b013e3181fdd832.

Glizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Ołtarzewski M, Klein J, Blankenstein O, Romanowska H, Krzywińska-Zdeb E, Patalan MF, Bartkowiak E, Szczerba N, Seiberling S, Birkenfeld B, Nauck M, von Bernuth H, Meisel C, **Bernatowska E**, Walczak M, **Pac M**. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the Polish-German transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Frontiers in Immunology* 2020; doi: 10.3389/fimmu.2020.01948.

#### 4.5. Padczki i rzadkie choroby neurologiczne oraz nerwowo-mięśniowe

Katarzyna Kotulska-Józwiak

Klinika Neurologii i Epileptologii IPCZD zajmuje się dziećmi z chorobami ośrodkowego, obwodowego układu nerwowego oraz chorobami mięśni. W przeważającej części są to pacjenci z chorobami zaliczonymi do chorób rzadkich, w tym przede wszystkim: rzadkimi i złożonymi padaczkami, chorobami skórno-nerwowymi, chorobami nerwowo-mięśniowymi, chorobami demielinizacyjnymi i neurodegeneracyjnymi, a także – we współpracy z Kliniką Pediatrii – chorobami neurometabolicznymi. Poza działalnością diagnostyczną i leczniczą Klinika prowadzi także szeroko zakrojone badania naukowe, również w ramach wielośrodkowej współpracy międzynarodowej.

##### 1. Rzadkie i złożone padaczki

Klinika Neurologii i Epileptologii jest jedynym w Polsce ośrodkiem Europejskiej Sieci Referencyjnej zajmującej się rzadkimi i złożonymi padaczkami – ERN-EPICARE ([www.epi-care.eu](http://www.epi-care.eu)). W ramach sieci prowadzone są międzyośrodkowe i międzynarodowe konsultacje pacjentów, szkolenia dla lekarzy, opracowywane są wytyczne dotyczące leczenia (np. PMID: 33681659).

Szczególnym obszarem działalności Kliniki są choroby skórno-nerwowe, zwłaszcza stwardnienie guzowate. Ta zdarzająca się raz na 6000 urodzeń choroba wiąże się z wysokim, przekraczającym 80% ryzykiem wystąpienia padaczki we wczesnym dzieciństwie, a także z towarzyszącymi padaczkę powikłaniami – niepełnosprawnością intelektualną oraz autyzmem. Zespół Kliniki opracował nowatorską metodę leczenia profilaktycznego, zmniejszającego częstość i cięż-

kość padaczki u chorych dzieci (PMID: 21507691, PMID: 33180985). Ówczesny kierownik Kliniki, prof. Sergiusz Józwiak, koordynował międzynarodowy projekt finansowany ze środków Komisji Europejskiej, poświęcony tej właśnie metodzie ([www.epistop.eu](http://www.epistop.eu)). Na podstawie tych badań opracowano wytyczne dotyczące postępowania w padaczce związanej ze stwardnieniem guzowatym (PMID: 34399110; PMID: 29880258), które są już obecnie stosowane w wielu krajach na świecie (PMID: 33310533).

Zespół Kliniki uczestniczył także w identyfikacji genu TSC1 odpowiadającego za rozwój stwardnienia guzowatego, co zostało opublikowane w prestiżowym piśmie „Science” (PMID: 9242607), a także w dokładnym opisanu komórkowych i molekularnych następstw tej mutacji, w tym aktywacji szlaku mTOR (PMID: 20133820; PMID: 15624760). To z kolei doprowadziło do opracowania metod leczenia objawów choroby, w tym guzów mózgu, nerek, serca i innych narządów (PMID: 25456370; PMID: 23158522). Leczenie to stanowi standard w terapii stwardnienia guzowatego. Obecnie w Klinice pod kierownictwem prof. Katarzyny Kotulskiej-Józwiak prowadzone są prace badające możliwości zapobiegania rozwojowi zaburzeń neuropsychiatrycznych i guzów w stwardnieniu guzowatym dzięki zastosowaniu profilaktycznego leczenia inhibitorem mTOR, finansowane ze środków Agencji Badań Medycznych (PMID: 23733802; <https://nauka.czd.pl/badanie-virap-stwardnienie-guzowate/>).

W leczeniu padaczki lekoopornej lekarze Kliniki stosują niejednokrotnie metody nowatorskie i eksperymentalne. Rozwijają także metody leczenia nefarmakologicznego, na przykład leczenie dietą ketogenną, stymulatorem nerwu błędnego oraz diagnostykę przedoperacyjną padaczki, wykorzystując różne techniki, w tym inwazyjne EEG. W tym zakresie Klinika ściśle współpracuje z Kliniką Neurochirurgii.

## 2. Choroby nerwowo-mięśniowe

IPCZD koordynuje ogólnopolski program leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (B102). Prof. Katarzyna Kotulska-Józwiak jest przewodniczącą Zespołu Koordynacyjnego, który od 2017 r. nadzoruje przebieg prowadzenia programu. Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem stanowi jeden z największych przełomów w terapii chorób rzadkich. W Polsce do programu włączono niemal 1000 pacjentów. Klinika Neurologii i Epileptologii IPCZD była pierwszym ośrodkiem w Polsce, który rozpoczął stosowanie nusinersenu, początkowo u 10 dzieci w ramach programu wczesnego dostępu, a następnie w ramach refundowanego programu lekowego. Wyniki leczenia zmieniają całkowicie rokowanie w tej do niedawna bardzo ciężkiej i niejednokrotnie śmiertelnej chorobie (PMID: 35738181; PMID: 33565602). W Klinice prowadzone są także inne terapie rdzeniowego zaniku mięśni: podawany jest rysydylam, prowadzona terapia genowa oraz podjęte są badania kliniczne nowych leków.

## 3. Choroby neurozwyrodnieniowe

W Klinice Neurologii i Epileptologii IPCZD prowadzona jest szeroka diagnostyka chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. W neurozwyrodnieniu z gromadzeniem żelaza podejmowane są także próby terapeutyczne w oparciu o międzynarodowe badania kliniczne (TIRCON). Badania te koordynuje dr n. med. Tomasz Kmieć.

## 4. Diagnostyka i leczenie chorób demielinizacyjnych

Wprowadzanie nowych leków immunomodulujących umożliwia zahamowanie choroby u coraz większej liczby pacjentów z SM, chorobą Devica i innymi schorzeniami z tej grupy. W Klinice dostępne dla pacjentów są wszystkie terapie refundowane przez NFZ, a także terapie innowacyjne stosowane w ramach

eksperymentów leczniczych i badań klinicznych. Klinika ściśle współpracuje w tym zakresie z IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) oraz wieloma polskimi ośrodkami. Dzięki temu możliwe było opracowanie polskiego rejestru dzieci chorych na SM (PMID: 35158453).

Piśmiennictwo

Hulshof HM, Kuijf HJ, **Kotulska K**, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Krsek P, Feucht M, Nabbout R, Lagae L, Jansen A, Otte WM, Lequin MH, Sijko K, Benvenuto A, Hertzberg C, Benova B, Scholl T, De Ridder J, Aronica EMA, Kwiatkowski DJ, Józwiak S, **Jurkiewicz E**, Braun K, Jansen FE. EPISTOP consortium. Association of early MRI characteristics with subsequent epilepsy and neurodevelopmental outcomes in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Neurology* 2022 Mar 22; 98(12): e1216-e1225. doi: 10.1212/WNL.0000000000200027. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35101906.

De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, **Kotulska K**, Moavero R, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, **Domańska-Pakiela D**, **Kaczorowska-Frontczak M**, Hertzberg C, Ferrier CH, Samuelli S, Benova B, Aronica E, Kwiatkowski DJ, Jansen FE, **Józwiak S**, Lagae L. EPISTOP consortium. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia* 2021 May; 62(5): 1208-1219. doi: 10.1111/epi.16892. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33778971.

Hulshof HM, Slot EMH, Lequin M, Breuillard D, Boddaert N, Józwiak S, **Kotulska K**, Riney K, Feucht M, Samuelli S, Scholl T, Krsek P, Benova B, Braun KPJ, Jansen FE, Nabbout R. EPISTOP consortium. Fetal brain magnetic resonance imaging findings predict neurodevelopment in children with Tuberous Sclerosis Complex. *J Pediatr* 2021 Jun; 233: 156-162.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.060. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33640330.

Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Głowacka-Walas J, **Borkowska J**, **Sadowski K**, **Domańska-Pakiela D**, Moavero R, Hertzberg C, Hulshof H, Scholl T, Benova B, Aronica E, de Ridder J, Lagae L, **Józwiak S**. EPISTOP Investigators. Prevention of epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021 Feb; 89(2): 304-314. doi: 10.1002/ana.25956. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33180985; PMCID: PMC7898885.

Józwiak S, Kotulska K, Wong M, Bebin M. Modifying genetic epilepsies – Results from studies on tuberous sclerosis complex. *Neuropharmacology* 2020 Apr; 166: 107908. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107908. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31962286.

Mühlebner A, van Scheppingen J, de Neef A, Bongaarts A, Zimmer TS, Mills JD, Jansen FE, Spliet WGM, Krsek P, Zamecnik J, Coras R, Blumcke I, Feucht M, Scholl T, Gruber VE, Hainfellner JA, Söylemezoğlu F, **Kotulska K**, Lagae L, Jansen AC, Kwiatkowski DJ, **Józwiak S**, Curatolo P, Aronica E. Myelin pathology beyond white matter in Tuberous Sclerosis Complex (TSC) Cortical Tubers. *J Neuropathol Exp Neurol* 2020 Oct 1; 79(10): 1054-1064. doi: 10.1093/jnen/nlaa090. PMID: 32954437; PMCID: PMC7559237.

Bongaarts A, van Scheppingen J, Korotkov A, Mijnsbergen C, Anink JJ, Jansen FE, Spliet WGM, den Dunnen WFA, Gruber VE, Scholl T, Samuelli S, Hainfellner JA, Feucht M, **Kotulska K**, **Józwiak S**, **Grajkowska W**, Buccoliero AM, Caporalini C, Giordano F, Genitori L, Coras R, Blümcke I, Krsek P, Zamecnik J, Meijer L, Scicluna BP, Schouten-van Meeteren AYN, Mühlebner A, Mills JD, Aronica E. The coding and non-coding transcriptional landscape of subependymal giant cell astrocytomas. *Brain* 2020 Jan 1; 143(1): 131-149. doi: 10.1093/brain/awz370. Erratum in: *Brain*. 2020 Mar 1; 143(3):e24. PMID: 31834371; PMCID: PMC6935755.

Ogórek B, Hamieh L, Hulshof HM, Lasseter K, Klonowska K, Kuijf H, Moavero R, Hertzberg C, Weschke B, Riney K, Feucht M, Scholl T, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Benova B, Aronica E, Lagae L, Curatolo P, **Borkowska J**, **Sadowski K**, **Domańska-Pakiela D**, Janson S, Kozłowski P, Urbanska M, Jaworski J, **Józwiak S**, Jansen FE, **Kotulska K**. EPISTOP Consortium members, Kwiatkowski DJ. TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study. *Genet Med* 2020 Sep; 22(9): 1489-1497. doi: 10.1038/s41436-020-0823-4. Epub 2020 May 28. PMID: 32461669.

Moavero R, Benvenuto A, Emberti Gialloreti L, Siracusano M, **Kotulska K**, Weschke B, Riney K, Jansen FE, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, **Borkowska J**,



Sadowski K, Hertzberg C, Hulshof H, Samuelli S, Benova B, Aronica E, Kwiatkowski DJ, Lagae L, Józwiak S, Curatolo P. Early clinical predictors of autism spectrum disorder in infants with Tuberous Sclerosis Complex: Results from the EPISTOP Study. *J Clin Med* 2019 Jun 3; 8(6):788. doi:10.3390/jcm8060788. PMID: 31163675; PMCID: PMC6617179.

Urbanska M, Kazmierska-Grebowska P, Kowalczyk T, Caban B, Nader K, Pijet B, Kalita K, Gozdz A, Devijver H, Lechat B, Jaworski T, Grajkowska W, Sadowski K, Józwiak S, Kotulska K, Konopacki J, Van Leuven F, van Vliet EA, Aronica E, Jaworski J. GSK3 activity alleviates epileptogenesis and limits GluA1 phosphorylation. *EBioMedicine* 2019 Jan; 39: 377-387. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.040. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502054; PMCID: PMC6355642.

Józwiak S, Słowińska M, Borkowska J, Sadowski K, Łojaszczuk B, Domańska-Pakieła D, Chmielewski D, Kaczorowska-Frontczak M, Głowacka J, Sijko K, Kotulska K. Preventive antiepileptic treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A long-term, prospective trial. *Pediatr Neurol* 2019 Dec; 101: 18-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31481332.

Canevini MP, Kotulska-Józwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, Strzelecka J, Vignoli A, Józwiak S. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018 Sep; 178(3): 299-308. doi: 10.1002/ajmg.c.31652. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30255982.

Słowińska M, Józwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K, Jurkiewicz E, Vignoli A, La Briola F, Canevini MP, Kotulska-Józwiak K. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018 Jan 29; 13(1): 25. doi: 10.1186/s13023-018-0764-z. PMID: 29378663; PMCID: PMC5789613.

Józwiak S, Sadowski K, Borkowska J, Domańska-Pakieła D, Chmielewski D, Jurkiewicz E, Jaworski M, Urbańska M, Ogrodnik M, Słowińska M, Kotulska K. Liver angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis Complex-their incidence and course. *Pediatr Neurol* 2018 Jan; 78: 20-26. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.012. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29249553.

Bongaarts A, Prabowo AS, Arena A, Anink JJ, Reinten RJ, Jansen FE, Spliet WGM, Thom M, Coras R, Blümcke I, Kotulska K, Józwiak S, Grajkowska W, Söylemezoğlu F, Pimentel J, Schouten-van Meeteren AYN, Mills JD, Iyer AM, van Vliet EA, Mühlebner A, Aronica E. MicroRNA519d and microRNA4758 can identify gangliogliomas from dysembryoplastic neuroepithelial tumours and astrocytomas. *Oncotarget* 2018 Jun 15; 9(46): 28103-28115. doi: 10.18632/oncotarget.25563. PMID: 29963264; PMCID: PMC6021349.

Bongaarts A, Giannikou K, Reinten RJ, Anink JJ, Mills JD, Jansen FE, Spliet GMW, den Dunnen WFA, Coras R, Blümcke I, Paulus W, Scholl T, Feucht M, Kotulska K, Józwiak S, Buccoliero AM, Caporalini C, Giordano F, Genitori L, Söylemezoğlu F, Pimentel J, Nellist M, Schouten-van Meeteren AYN, Nag A, Mühlebner A, Kwiatkowski DJ, Aronica E. Subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex have consistent *TSC1/TSC2* biallelic inactivation, and no *BRAF* mutations. *Oncotarget* 2017 Sep 8; 8(56): 95516-95529. doi: 10.18632/oncotarget.20764. PMID: 29221145; PMCID: PMC5707039.

Trelinska J, Fendler W, Dachowska I, Kotulska K, Józwiak S, Antosik K, Gnys P, Borowiec M, Młynarski W. Abnormal serum microRNA profiles in tuberous sclerosis are normalized during treatment with everolimus: possible clinical implications. *Orphanet J Rare Dis* 2016 Sep 29; 11(1): 129. doi: 10.1186/s13023-016-0512-1. PMID: 27680012; PMCID: PMC5041396.

Curatolo P, Aronica E, Jansen A, Jansen F, Kotulska K, Lagae L, Moavero R, Józwiak S. Early onset epileptic encephalopathy or genetically determined encephalopathy with early onset epilepsy? Lessons learned from TSC. *Eur J Paediatr Neurol* 2016 Mar; 20(2): 203-211. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.12.005. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26758984.

#### 4.6. Choroby przewodu pokarmowego

Piotr Socha, Irena Jankowska, Joanna Pawłowska, Grzegorz Oracz, Piotr Czubkowski, Maja Klauudel-Dreszler

## Choroby wątroby

W ostatnich kilkudziesięciu latach dokonał się ogromny postęp w hepatologii dziecięcej. Czołowym ośrodkiem referencyjnym w tym zakresie w Polsce jest Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD), który czynnie uczestniczy w pracach nad rozwinieniem lub wdrożeniem nowych sposobów diagnostyki medycznej i leczenia u dzieci z różnymi chorobami wątroby, z przeszczepieniem wątroby jako ostatecznej metody ratującej życie w stadium niewydolności narządu. IPCZD od roku 2022 jest ośrodkiem referencyjnym europejskiej sieci ośrodków dla chorób rzadkich ERN Rare-Liver, co dokumentuje pozycję naszego szpitala. Należy również zwrócić uwagę na ważne naukowe funkcje z wyboru pełnione przez naukowców Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii – prof. Joanna Pawłowska była prezesem Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego w latach 2010–2018, prof. Piotr Socha był przewodniczącym Komitetu Hepatologicznego Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci od 2010 do 2013 r., a prof. Piotr Czubkowski był członkiem Komitetu Hepatologicznego ESPGHAN w latach 2019–2022.

Postęp w zakresie hepatologii dziecięcej był możliwy dzięki rozwojowi nowych metod diagnostycznych, a zwłaszcza diagnostyki molekularnej. Jeszcze ok. 30–40 lat temu nie było możliwe postawienie właściwego rozpoznania u znacznej liczby dzieci. Skutkowało to często niewłaściwym i zarazem nieskutecznym leczeniem.

Ważnym i częstym problemem w pediatrii jest cholestaza, a choroby cholestatyczne, które rozpoczynają się w okresie niemowlęcym, stanowią najczęstsze wskazanie do przeszczepienia wątroby u dzieci.

Przewlekłe choroby cholestatyczne nieleczone lub leczone niewłaściwie prowadzą do marskości wątroby i związanych z nią powikłań wielonarządowych, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym. Diagnostyka różnicowa cholestazy jest trudna z uwagi na mnogość przyczyn. Rokowanie uzależnione jest od postawienia rozpoznania, co pozwala na szybkie wdrożenie właściwego leczenia – przykładem może być wdrożenie terapii nityzynonem w tyrozydemii, zabieg hepatoportoenterostomii w atrezji dróg żółciowych czy zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (cz.z.o.ż.) w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej, a w końcu transplantacja wątroby. W niektórych schorzeniach, np. w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej typu 1, decyzja o ewentualnym przeszczepieniu wątroby jest podejmowana wyjątkowo, gdyż w tej jednostce chorobowej po przeszczepieniu wątroby obserwuje się często szybkie stłuszczenie graftu, dlatego tak ważne było wprowadzenie do terapii alternatywnych metod leczenia chirurgicznego, jak wymieniony wyżej zabieg cz.z.o.ż. – chorzy są kwalifikowani do takich zabiegów i są one wykonywane w Polsce jedynie w IPCZD.

Do niedawna diagnostyka genetyczna większości polskich pacjentów z cholestazą możliwa była tylko dzięki współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Przykładem takiej współpracy były badania genetyczne potwierdzające rozpoznanie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*; PFIC), wykonywane dla IPCZD w Zakładzie Biochemii i Biofizyki Uniwersytetu w San Francisco (badania w kierunku mutacji genu *ATP8B1* (PFIC-1) czy też badania molekularne dotyczące mutacji genu *ABCB11* (PFIC-2), które przeprowadzano w Klinice Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu w Londynie – Medical School Rayne Institute.

Uwzględnienie w diagnostyce cholestaz dziecięcych jako jednej z przyczyn postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) pozwoliło na zgromadzenie największej w Europie, a drugiej pod względem liczby chorych na świecie, po USA, bazy danych pacjentów z tą jednostką chorobową. W ten sposób stała się możliwa analiza wielu problemów występujących u dzieci z PFIC, m.in.

oceny czynności trzustki, jakości życia u dzieci ze stomią, powikłań, np. zagrożeń rozwojem raka wątrobowo-komórkowego, itd., które były prezentowane w formie publikacji w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym.

Zgromadzone w trakcie wielu lat pracy z chorymi z PFIC doświadczenia pozwoliły na opracowanie unikatowego modelu postępowania z chorymi z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (Irena Jankowska, rozprawa habilitacyjna, 18.12.2008 r.). Postawienie właściwego rozpoznania PFIC umożliwia wykonanie u znacznej części dzieci zabiegów częściowego zewnętrznego/wewnętrznego odprowadzenia żółci (współpraca z Kliniką Chirurgii i Transplantacji Narządów IPCZD: od 1996 r. pionierskie w Polsce zabiegi częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci, a od 1998 r. zabiegu omijającego jelito końcowe), co pozwala na uniknięcie przeszczepienia wątroby u ok. 70% dzieci z tą jednostką chorobową.

Wyniki badań molekularnych oraz zastosowanie innowacyjnych w Polsce metod leczenia umożliwiły polskim badaczom z IPCZD wzięcie czynnego udziału w międzynarodowym rejestrze dzieci z PFIC (NAPPED study: Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion (NAPPED)) – w grupie założycielskiej tego rejestru jest prof. Irena Jankowska. Aktywne uczestnictwo w rejestrze zaowocowało w ostatnim okresie kilkoma publikacjami w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym z wysokim IF. Współpraca z prof. Milanem Jirsą z Zakładu Patologii Trzeciego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Karola w Pradze pomogła rozpoznać bardzo rzadką chorobę, jaką jest łagodna, nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową (ang. Benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) u kilku pierwszych pacjentów w Polsce.

Znaczącym osiągnięciem zespołu hepatologicznego IPCZD była poprawa diagnostyki i leczenia dzieci z kolejną chorobą rzadką, jaką jest zespół Alagille'a. W tej grupie dzieci prawidłowe rozpoznanie pozwala uniknąć błędnej kwalifikacji do wykonania zabiegu hepatoportoenterostomii (u dzieci z zespołem Alagille'a i w grupie z atrezią dróg żółciowych obraz kliniczny jest podobny, co prowadzi do pomyłek i niepotrzebnego wykonania hepatoportoenterostomii).

Od kilku lat prowadzone są w IPCZD badania molekularne w kierunku zespołu Alagille'a. Dzięki temu w naszym Instytucie udało się postawić rozpoznanie tego rzadkiego zespołu u ok. 100 chorych i w 2017 r. zaprosić prof. Irenę Jankowską ze współpracownikami do uczestnictwa w międzynarodowym rejestrze dzieci z zespołem Alagille'a, gromadzącym jedną z największych na świecie grup pacjentów z tą rzadką chorobą (GALA Study: Global ALagille Alliance [GALA]).

Do rzadszych przyczyn cholestazy u dzieci należą choroby metaboliczne. W ostatnich latach dokonał się również ogromny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu niektórych chorób metabolicznych, w których obrazie klinicznym występuje cholestaza lub ostra niewydolność wątroby.

Analiza molekularna jest obecnie najskuteczniejszą metodą weryfikacji i klasyfikacji chorób uwarunkowanych genetycznie, w tym rzadkich chorób wątroby. Od kilku lat w diagnostyce medycznej dostępna jest technologia sekwencjonowania nowej generacji (NGS), która okazała się niezwykle przydatna w poznawaniu i ustalaniu podłoża chorób o dużej heterogenności klinicznej i genetycznej lub o nieznaney dotychczas etiologii.

Jednak cały czas, pomimo poszerzania naszej wiedzy o nowych jednostkach chorobowych, brakowało molekularnej diagnostyki tych rzadkich wrodzonych chorób wątroby w Polsce.

Przez wiele lat diagnostyka genetyczna chorób metabolicznych związanych z dysfunkcją wątroby u polskich dzieci była możliwa wyłącznie za granicą dzięki współpracy z ww. ośrodkami. Wdrożenie technologii NGS w IPCZD w 2015 r. otworzyło nowe możliwości diagnostyczne w krajowym ośrodku. Za ogromny wkład w rozwój hepatologii w Polsce należy uznać wprowadzenie w IPCZD

autorskiego „Panelu diagnostycznego NGS 1000 genów” zawierającego 95 genów związanych z etiologią wrodzonych chorób wątroby, w tym 55 genów związanych z najczęstszymi chorobami cholestazycznymi wątroby i 33 geny związane z ostrą niewydolnością wątroby. Dzięki wprowadzeniu tego panelu możliwy jest szybki skrining molekularny w zakresie najczęściej występujących chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie u pacjentów pediatrycznych, w tym chorób cholestazycznych i niewydolności wątroby.

Za ogromny sukces należy uznać zidentyfikowanie za pomocą technologii NGS w IPCZD chorób dotychczas nierozpoznawanych w Polsce, takich jak postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa typu 3, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa typu 4 (inaczej deficyt białka TJP-2), zaburzenia syntezy kwasów żółciowych – deficyt 27-hydroksylazy sterolowej, deficyt cytrynu, a także defektu DGUOK u niemowląt z ostrą niewydolnością wątroby.

Wykorzystanie do badań wysokoprzepustowych technik molekularnych umożliwiło identyfikację rzadkich i nowych wariantów, przez co dostarczyło informacji na temat molekularnego podłoża w wielu dotychczas niepotwierdzonych przypadkach. W wyniku prowadzonych badań zmodyfikowano algorytm postępowania diagnostycznego w hepatopatiach o dużej heterogenności klinicznej i molekularnej, który wykorzystuje najnowsze techniki molekularne – różne typy analizy NGS – i priorytetyzuje nowy model diagnostyki genetycznej, od genotypu do fenotypu.

Dane uzyskane w analizie klinicznej i ocenie korelacji genotypowo-fenotypowej przyczyniły się do poszerzenia wiedzy w zakresie symptomatologii, przebiegu i historii naturalnej wrodzonych chorób wątroby u dzieci, a wykorzystanie najnowszej techniki sekwencjonowania – do pełniejszego scharakteryzowania ich etiopatogenezy. Umożliwiło to wczesne rozpoznanie/potwierdzenie diagnozy klinicznej i podjęcie odpowiedniego postępowania profilaktycznego i/lub terapeutycznego oraz udzielenie porady genetycznej w rodzinach obciążonych chorobą (ryzyko odziedziczenia zmiany). Wykrycie tych chorób pozwoliło na wdrożenie stosownych decyzji terapeutycznych.

IPCZD prowadzi również badania nad innowacyjnymi lekami, które dają nadzieję po raz pierwszy na zatrzymanie postępu przewlekłych zespołów cholestazycznych u dzieci i wykazują skuteczność w leczeniu świądu oraz obniżają stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Dwa nowe testowane leki przerywają krążenie kwasów żółciowych ze zwrotnym wchłanianiem w końcowym jelicie cienkim. W warunkach fizjologicznych ok. 95% kwasów żółciowych podlega zwrotnemu wychytowi w końcowym jelicie krętym z udziałem transportera kwasów żółciowych – *ileal bile acid transporter* (IBAT). Krążące we krwi kwasy żółciowe są z kolei zwrotnie wychwytywane przez hepatocyty. Odevixibat i maralixibat są inhibitorem IBAT, który w wyniku swojego działania zmniejsza pulę krążących kwasów żółciowych.

Badania kliniczne z odevixibatem koncentrowały się na dwóch typach PFIC – typie 1 i 2. Te typy stanowią najliczniejszą grupę cholestaz, chociaż typ 1 w Polsce występuje rzadko, natomiast typ 2 stwierdzany jest w najliczniejszej grupie pacjentów z postępującą cholestazą wewnątrzwątrobową.

W dwóch badaniach klinicznych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo odevixibatu w PFIC 1 i 2: A4250-005 i A4250-008. Punktami końcowymi badania było zmniejszenie świądu i stężenia kwasów żółciowych w surowicy – badania wykazały skuteczność w ocenie obu punktów końcowych. Można oczekiwać również odległych korzystnych efektów, w tym zatrzymania postępu choroby. Na odległe wyniki musimy jednak poczekać, gdyż odevixibat to nowy, innowacyjny lek z krótką historią prowadzonych badań. Maralixibat był głównie badany w zespole Alagille’a, w tym w IPCZD.

IPCZD obejmuje opieką dzieci z wieloma innymi chorobami wątroby, w tym dzieci z chorobą Wilsona z całej Polski, współpracując z innymi ośrodkami

akademickimi. Dzięki włączeniu tematyki choroby Wilsona w system szkoleń kierowanych do pediatrów, internistów i lekarzy POZ w Polsce z sukcesem prowadzona jest wczesna diagnostyka choroby Wilsona, najczęściej na etapie skąpoobjawowym (wzrost aktywności transaminaz). IPCZD opracował największą grupę małych dzieci (<5 r.ż.) z chorobą Wilsona – wskazując na ograniczoną wartość diagnostyczną miedzi w dobowej zbiorce moczu, trudności techniczne z przeprowadzeniem tego badania oraz wykazując stosunkową dobrą skuteczność leczenia preparatami cynku i D-penicylaminy w tej grupie wiekowej. Często u pacjentów skąpoobjawowych stosowane są preparaty cynku – wykazaliśmy po raz pierwszy powikłania w postaci owrzodzeń i nadżerek dwunastnicy u pacjentów z bólami brzucha (stosunkowo częste powikłanie tego leczenia) leczonych siarczanem cynku. Liczne inne prace we współpracy z ośrodkami zagranicznymi (prof. Hartmut Schmidt) pozwoliły na wykazanie znaczenia wykrywania mikrodelecji w diagnostyce choroby Wilsona, oceny znaczenia patofizjologicznego nowych wariantów genetycznych genu ATP7B oraz przeprowadzenie po raz pierwszy badania GWAS w poszukiwaniu genów modyfikujących przebieg choroby Wilsona w ramach projektu NCN (współpraca z prof. Anną Członkowską i prof. Jerzym Ostrowskim).

Doświadczenie naukowe i kliniczne było podstawą powierzenia prof. Piotrowi Sosze i Wojciechowi Jańczykowi opracowania przez grupę ekspertów Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia dzieci stanowiska w sprawie choroby Wilsona u dzieci – pierwszych oficjalnych międzynarodowych rekomendacji pediatrycznych. Rekomendacje te są podstawą postępowania dla wszystkich ośrodków pediatrycznych na świecie. Obecnie prof. Piotr Socha przewodniczy grupie ekspertów EASL (Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą) i ERN-Rare Liver opracowujących uniwersalne wytyczne dotyczące choroby Wilsona, tworzone według standardu opracowania wytycznych.

Krytyczna ocena pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem choroby Wilsona (praca pogładowa: Wilson-like non-Wilsonian patients) doprowadziła – z inicjatywy klinicznej IPCZD we współpracy z Uniwersytetem w Nijmegen – do odkrycia nowych chorób wątroby przebiegających z zaburzeniami glikozylacji białka z opisem patomechanizmów chorób. Opisano niedobór fosfoglukomutazy I jako zaburzenia glikozylacji białek, z cechami uszkodzenia wątroby i towarzyszącymi innymi zaburzeniami klinicznymi – miopatią, kardiomiopatią, zaburzeniami wzrastania<sup>a</sup>. Ciekawie jest odkrycie podłoża genetycznego choroby stłuszczeniowej wątroby, która wstępnie spełniała kryteria rozpoznania choroby Wilsona u polskiego pacjenta – mutacja w zakresie genu VMA21 kodującego białko tworzące ATP-azę prowadzi do zaburzeń lipofagii, stłuszczenia wątroby. Podkreśliśmy wagę badań w kierunku zaburzeń glikozylacji białek na podstawie oceny izoform transferyny.

Sukcesem polskim jest wyjaśnienie podłoża genetycznego rodzinnego występowania makro-AST (mutacja w genie GOT1), charakteryzującego się wzrostem aktywności AST niezwiązanym z chorobą wątroby, które jest owocem współpracy naukowej IPCZD (Aldona Wierzbicka, Wojciech Jańczyk, Piotr Socha) i Instytutu Onkologii (Jerzy Ostrowski). Obecnie diagnostyka w kierunku makro-AST jest standardem w diagnostyce różnicowej wzrostu aktywności AST w IPCZD.

IPCZD uczestniczy również w badaniach klinicznych dotyczących zarówno nowych leków (tetratiomolibden bis-choliny), jak i leków dotychczas stosowanych, jednak z małym doświadczeniem terapeutycznym u dzieci (trientina). Nowe chelatory miedzi (doustnie podawany tetratiomolibden) dają nadzieję na lepszą kontrolę gospodarki miedzią. Ostatnio w Polsce został zarejestrowany również preparat trientiny, co poszerza nasze możliwości terapeutyczne w przypadku nietolerancji D-penicylaminy.

## Rzadkie choroby jelit

IPCZD również uczestniczy w badaniach nad rzadkimi chorobami jelit. Nieswoiste choroby jelit należą do grupy chorób stosunkowo często występujących i osiągnięcia IPCZD w tym zakresie zostały opisane w osobnym rozdziale. Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii od początku swojej działalności prowadzi badania nad rzadkimi chorobami jelit – takimi jak polipowatości rodzinne, zespół Peutza-Jeghersa, zespoły jelitowej ucieczki białka, wrodzone zaburzenia trawienia węglowodanów. W ostatnim czasie nawiązana współpraca z ośrodkiem w Monachium (Daniel Kotlarz, Dr von Hauner Children's Hospital) zajmującym się nieswoistymi chorobami jelit na bardzo wczesnym początku, najczęściej na podłożu wrodzonych zaburzeń immunologicznych, zaowocowała opisaniem nowych chorób. Nasz zespół brał udział w opisanu przypadków 16 pacjentów z nowym defektem IL-10 lub IL-10R. U wszystkich dzieci stwierdzono początek choroby <3 m.ż. Charakterystyczne były zapalenie jelita grubego i zmiany wokółodbytnicze. Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku przeprowadzono u 5 pacjentów (w tym u naszego pacjenta) z dobrym efektem. Ostatnio opisaliśmy również ciężki defekt prowadzący do bardzo ciężkiego przebiegu choroby zapalnej jelit w wyniku defektu receptora RIPK1. Zrozumienie tego mechanizmu na przykładzie choroby wrodzonej dało istotny wgląd w patomechanizm procesów zapalnych i potencjalne możliwości zastosowań terapeutycznych.

## Rzadkie choroby trzustki

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii jest ośrodkiem najwyższego stopnia referencyjności w zakresie pankreatologii pediatrycznej. Poza działalnością kliniczną intensywnie prowadzi działalność naukową związaną z diagnostyką i leczeniem chorób trzustki u dzieci i młodzieży. Ośrodek stał się wiodącą jednostką sprawującą opiekę nad większością dzieci z przewlekłym zapaleniem trzustki z całej Polski, oferując zarówno najwyższej jakości diagnostykę, jak i leczenie.

We współpracy z Zakładem Genetyki Instytutu Matki i Dziecka jako pierwsi w Polsce i w Europie wprowadziliśmy do praktyki klinicznej badania genetyczne (mutacje genów *PRSS1*, *SPINK1* i *CFTR* predysponujące do zapalenia trzustki).

Dzięki naszym działaniom rozpoczęliśmy samodzielnie badania ECPW (endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej) u dzieci jako pierwszy ośrodek pediatryczny w Polsce i jeden z nielicznych na świecie, zapewniając małym pacjentom pełną opiekę nie tylko diagnostyczną, ale też leczniczą. Ścisła współpraca z Kliniką Chirurgii IPCZD pozwala zaoferować naszym chorym również leczenie chirurgiczne na najwyższym światowym poziomie. Grupa ponad 500 chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki, będących pod opieką Kliniki Gastroenterologii IPCZD, jest obecnie największą jednośrodkową grupą dzieci na świecie. Stworzyło to wyjątkową szansę, by prześledzić naturalny przebieg choroby oraz wpływ poszczególnych czynników etiologicznych na jej ciężkość. Wiedza na ten temat jest bardzo uboga, co wynika z braku dużych jednorodnych grup chorych dzieci z tym problemem. Umożliwiło to projektowanie i wykonywanie badań naukowych dotyczących etiologii (poszukiwanie genetycznych czynników), diagnostyki (wykorzystanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce), przebiegu klinicznego (ocena gospodarki węglowodanowej, ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej, ocena nasilenia bólu) oraz leczenia (postępowanie endoskopowe, leczenie chirurgiczne) u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki.

Prof. Grzegorz Oracz w latach 2018–2022 pełnił funkcję członka zarządu Europejskiego Klubu Trzustkowego (EPC), w latach 2012–2016 pełnił funkcję sekretarza Sekcji Trzustkowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii,

Hepatologii i Żywienia Dzieci, a od 2016 r. do dzisiaj pełni funkcję przewodniczącego Sekcji Trzustkowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. W latach 2012–2022 był członkiem Komisji Rewizyjnej Polskiego Klubu Trzustkowego. Do tej pory z udziałem prof. Oracza powstały liczne publikacje w czasopismach z listy filadelfijskiej oraz międzynarodowe wytyczne ze szczególnym uwzględnieniem problematyki chorób trzustki m.in. w zakresie zapaleń trzustki u dzieci oraz chorób IgG4 zależnych, które wyznaczają standardy postępowania w pankreatologii dziecięcej, a także zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych w przewlekłym zapaleniu trzustki Polskiego Klubu Trzustkowego. Jest kilka publikacji szczególnie wartych podkreślenia – pierwsza w „Nature Genetics” z 2013 r., opisująca nowy gen *CPA1*, który jest odpowiedzialny za rozwój zapaleń trzustki u nosicieli. Kolejna, z 2014 r., opublikowana w „Gastrointestinal Endoscopy”, oceniająca efekty naszego leczenia endoskopowego w PZT u dzieci – artykuł wszedł do rekomendacji europejskich dotyczących leczenia endoskopowego dzieci z PZT (opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Gastrologiczne w „UEG Journal”). Następną wartą podkreślenia publikacją są światowe zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w zapaleniach trzustki u dzieci – rekomendacje Europejskiego Klubu Trzustkowego, opublikowane w „Pancreatology”. Warto też zwrócić uwagę na cykl prac dotyczących genetycznego podłoża zapaleń trzustki u dzieci, opublikowanych m.in. w „Gut, Pancreatology”, „Human Genetics”, „Frontiers in Genetics” czy „JPGN” w latach 2018–2022.

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii współpracuje z:

- Kliniką Endokrynologii IPCZD w ramach projektu tworzenia bazy oraz schematu postępowania z chorymi na zespół Shwachmana-Diamonda;
- Zakładem Genetyki Klinicznej Instytutu Matki i Dziecka w ramach licznych grantów ustalających przyczyny przewlekłego zapalenia trzustki u dzieci;
- prof. H. Wittem, Department for Paediatrics, Technical University, Monachium (badania nad genetycznym podłożem zapaleń trzustki);
- prof. M. Sahinem-Tothem, University of California, Los Angeles, Stany Zjednoczone (badania nad genetycznym podłożem zapaleń trzustki u dzieci, rodzinne zapalenie trzustki);
- prof. Stanisławem Głuszkciem, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach (badania nad genetycznym podłożem zapaleń trzustki);
- prof. Aliye Uc, University of Iowa, Stany Zjednoczone (badania nad bólem u dzieci z PZT, badania nad zapaleniami trzustki u dzieci);
- prof. Andersem Moldenem, Uniwersytet w Bergen, Norwegia (badania nad genetycznym podłożem zapaleń trzustki u dzieci, w szczególności nad genem CEL-HYB);
- prof. Jonhas Rosendhalem, Uniwersytet w Halle, Niemcy (badania genetyczne nad przewlekłym zapaleniem trzustki);
- prof. Vinciane Rebours, Beaujon Hospital, Clichy, Francja (badania nad rodzinnym zapaleniem trzustki).

Efekty dotychczasowej współpracy opisane są w licznych publikacjach.

Piśmiennictwo

Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BC, Losfeld ME, Timal S, Raymond K, He P, Ichikawa M, Veltman J, Huijben K, Shin YS, Sharma V, Adamowicz M, Lammens M, Reunert J, Witten A, Schrapers E, Matthijs G, Jaeken J, Rymen D, Stojkovic T, Laforêt P, Petit F, Aumaitre O, Czarnowska E, Piraud M, Podskarbi T, Stanley CA, Matalon R, Burda P,

Seyyedi S, Debus V, Socha P, Sykut-Cegielska J, van Spronsen F, de Meirleir L, Vajro P, DeClue T, Ficicioglu C, Wada Y, Wevers RA, Vanderschaeghe D, Callewaert N, Fingerhut R, van Schaftingen E, Freeze HH, Morava E, Lefeber DJ, Marquardt T. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370(6): 533-42.

Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Gungör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012 Aug; 143(2): 347-55.

Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, Emerick K, Wanty C, Wali S, Blanchard S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Houwen R, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Sokal E, Rosenthal P, Whittington PF, Pawłowska J, Thompson RJ. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun* 2018 Mar 30; 2(5): 515-528. doi:10.1002/hep4.1168. eCollection 2018 May.

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipiński P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly DA, Nebbia G, Arnell H, Björn Fischler, Hulscher JBF, Serranti D, Arikani C, Polat E, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Muñoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Breclj J, Dezsöfi A, Calvo PL, Grabhorn E, Sturm E, van der Woerd WJ, Kamath BM, Wang JS, Li L, Durmaz Ö, Onal Z, Bunt TMG, Hansen BE, Verkade HJ. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) consortium. J Hepatol* 2020 Jul; 73(1): 84-93.

van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipiński P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly D, Nebbia G, Arnell H, Fischler B, Hulscher JBF, Serranti D, Arikani C, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Muñoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Breclj J, Dezsöfi A, Luigi Calvo P, Krebs-Schmitt D, Hartleif S, van der Woerd WL, Wang JS, Li LT, Durmaz Ö, Kerkar N, Hørby Jørgensen M, Fischer R, Jimenez-Rivera C, Alam S, Cananzi M, Laverdure N, Targa Ferreira C, Ordóñez F, Wang H, Sency V, Mo Kim K, Chen HL, Carvalho E, Fabre A, Quintero Bernabeu J, Alonso EM, Sokol RJ, Suchy FJ, Loomes KM, McKiernan PJ, Rosenthal P, Turmelle Y, Rao GS, Horslen S, Kamath BM, Rogalidou M, Karnsakul WW, Hansen B, Verkade HJ. Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 Deficiency. *Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium. Hepatology* 2021 Aug; 74(2): 892-906. doi: 10.1002/hep.31787. Epub 2021 Jul 13.

Jankowska I, Czubkowski P, Rokicki D, Lipiński P, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Płoski R, Kaliciński P, Szymczak M, Pawłowska J, Socha P. Acute liver failure due to DGUOK deficiency-is liver transplantation justified? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021 Jan; 45(1): 101408. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.018. Epub 2020 Apr 8.

Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, Pollak A, Wypchło M, Płoski R, Gielecka-Kuszyk J, Socha P, Pawłowska J, Jankowska I. Targeted Next-Generation Sequencing in Diagnostic Approach to Monogenic Cholestatic Liver Disorders-Single-Center Experience. *Front Pediatr* 2020 Jul 24; 8: 414. doi: 0.3389/fped.2020.00414. eCollection 2020.

Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, Płoski R, Wawrzynowicz-Syczewska M, Pawłowska J, Jankowska I. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: Report of four clinical cases, novel ABCB4 variants and long-term follow-up. *Ann Hepatol* 2021 Nov-Dec; 25: 100342. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100342. Epub 2021 Mar 20.

Loomes KM, Squires RH, Kelly D, Rajwal S, Soufi N, Lachaux A, Jankowska I, Mack C, Setchell KDR, Karthikeyan P, Kennedy C, Dorenbaum A, Desai NK, Garner W, Jaeklin T, Vig P, Miethke A, Thompson RJ. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. *Hepatol Commun* 2022 May 4. doi: 10.1002/hep4.1980.



Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, **Czubkowski P**, Dalgic B, D'Antiga L, Durmaz O, Fischler B, Gonzalés E, Grammatikopoulos T, Gupte G, Hardikar W, Houwen RHJ, Kamath BM, Karpen SJ, Kjems L, Lacaille F, Lachaux A, Lainka E, Mack CL, Mattsson JP, McKiernan P, Özen H, Rajwal SR, Roquelaure B, Shagrani M, Shteyer E, Soufi N, Sturm E, Tessier ME, Verkade HJ, Horn P. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Sep; 7(9): 830-84

Wiernicka A, **Dądalski M**, **Jańczyk W**, **Kamińska D**, **Naorniakowska M**, Hüsing-Kabar A, Schmidt H, **Socha P**. Early onset of Wilson Disease: Diagnostic Challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 555-560.

**Wiernicka A**, **Janczyk W**, **Dadalski M**, Avsar Y, Schmidt H, **Socha P**. Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4356-4362. **Socha P**, **Janczyk W**, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 334-344.

Cannata Serio M, Graham LA, Ashikov A, Larsen LE, Raymond K, Timal S, Le Meur G, Ryan M, Czarnowska E, Jansen JC, He M, Ficicioğlu C, Pichurin P, Hasadsri L, Minassian B, Rugierri A, Kalimo H, Rios-Ocampo WA, Gilissen C, Rodenburg R, Jonker JW, Holleboom AG, Morava E, Veltman JA, **Socha P**, Stevens TH, Simons M, Lefeber DJ. Mutations in the V-ATPase assembly factor VMA21 cause a congenital disorder of glycosylation with utrophagic liver disease. *Hepatology* 2020 Dec; 72(6): 1968-1986.

Kulecka M, **Wierzbicka A**, Paziowska A, Mikula M, Habiór A, **Janczyk W**, Dabrowska M, Karczmarski J, Lazniewski M, Członkowska A, **Socha P**, Ostrowski J. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase. *J Hepatol* 2017; 67(5): 1026-1030.

Li Y, Führer M, Bahrami E, **Socha P**, **Klaudel-Dreszler M**, Bouzidi A, Liu Y, Lehle AS, Magg T, Hollizeck S, Rohlf M, Conca R, Michael Field, Warner N, Mordechai S, Shteyer E, Turner D, Boukari R, Belbouab R, Walz C, Gaidt MM, Hornung V, Baumann B, Pannicke U, Al Idrissi E, Ali Alghamdi H, Sepulveda FE, Gil M, de Saint Basile G, Höning M, Koletzko S, Muise AM, Snapper SB, Schwarz K, Klein Ch, Kotlarz D. Human RIPK1. Deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019 Jan 15; 116(3): 970-975.

Párniczky A, Abu-El-Hajja M, Husain S, Lowe M, **Oracz G**, Sahin-Tóth M, Szabó FK, Uc A, Wilschanski M, Witt H, Czako L, Grammatikopoulos T, Rasmussen IC, Sutton R, Hegyi P. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatol* 2018 Mar; 18(2): 146-160.

Kadaj-Lipka R, Lipiński M, Adrych K, Durlík M, Gašiorowska A, Jarosz M, Jurkowska G, Małecka-Panas E, **Oracz G**, Rosołowski M, Skrzydło-Radomańska B, Talar-Wojnarowska R, Rydzewska G. Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Prz Gastroenterol* 2018; 13(3): 167-181.

**Mianowska A**, **Oracz G**. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W: Agnieszka Mianowska, Grzegorz Oracz. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w zapaleniach trzustki u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2019; 16: 87-92.

Jancsó Z, **Oracz G**, Kujko AA, Kolodziejczyk E, Radisky ES, Rygiel AM and Sahin-Tóth M. Novel pathogenic PRSS1 variant p.Glu190Lys in a case of chronic Pancreatitis. *Front Genet* 2019; 10: 46.

**Oracz G**, Kujko A, Fjeld K, Wertheim-Tysarowska K, Adamus-Białek W, Steine S, Koziół D, Gluszek S, Molven A, Rygiel A. The hybrid allele 1 of carboxyl-ester lipase (*CEL-HYBI*) in Polish pediatric patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2019; 19: 531-4.

Chudoba A, Degowska M, **Oracz G**. Multilocular cyst of the Pancreas. *Indian J Pediatr* 2020 Nov; 87(11): 965.

Löhr JM, Beuers U, Vujanovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, **Czubkowski P**, Ewald N, Frulloni L, Gubergits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-García J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, **Oracz G**, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF,

Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020 Jul; 8(6): 637-666.

**Kierkuś J, Oracz G.** Zapalenia trzustki u dzieci – wytyczne EPC 2018. W: Postępy w gastroenterologii dziecięcej, Kierkuś J, Oracz G, red. Wydanie I, Warszawa: Medical Tribune Polska, 2020: 40-44.

**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 Oct 12; 46(1): 151.

**Oracz G.** Autoimmunologiczne zapalenie trzustki. W: Choroby rzadkie, Dobrzańska A, Obrycki Ł, Socha P, red. Wydanie I, Warszawa: Wydawnictwo Media-Press Sp. z o.o., 2020: 131-132.

#### 4.7. Choroby nowotworowe u dzieci

Bożenna Dembowska-Bagińska

Wszystkie nowotwory wieku dziecięcego należą do tzw. chorób rzadkich. Są po wypadkach drugą przyczyną zgonów u dzieci do 18 r.ż., pierwszą u niemowląt. W Polsce rocznie rozpoznawanych jest ok. 1200 nowych przypadków nowotworów u dzieci. Obecnie 5-letnie przeżycia wolne od choroby uzyskuje się u ponad 80% pacjentów. Biorąc pod uwagę przeżycia oraz rokowanie, choroby nowotworowe można podzielić na 3 grupy: grupa dobrze rokująca, w której wyleczenie sięga ponad 85%, poważnie/źle rokująca z przeżyciem poniżej 50% oraz grupa bardzo rzadko występujących nowotworów, w których brakuje rzetelnej wiedzy o zachorowalności i przeżyciu. Klinika Onkologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” obejmuje diagnostyką i leczeniem dzieci z wszystkimi guzami litymi. Rocznie leczonych jest ok. 220 pacjentów z nowym rozpoznaniem nowotworu, z czego ponad 40% to dzieci z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Nowotwory OUN stanowią heterogenną grupę schorzeń, część z nich należy do grupy źle rokującej. Mimo postępów, jakie dokonały się w onkologii, guzy OUN stanowią pierwszą przyczynę zgonów dzieci z chorobą nowotworową. Dlatego w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się na świecie dynamiczny rozwój neuroonkologii dziecięcej, w szczególności dotyczący badań, które tłumaczyłyby heterogenność genetyczną i epigenetyczną nowotworów OUN u dzieci, z zamiarem wykorzystania uzyskanych odkryć w praktyce.

Klinika Onkologii i wielu lat nieprzerwanie rozwija i modyfikuje programy diagnostyki i leczenia dzieci z nowotworami OUN. We współpracy z zespołami patomorfologów, radiologów oraz neurochirurgów opracowała i wprowadziła w 1997 r. pierwszy w Polsce, ujednolicony program diagnostyki i leczenia dzieci z guzami OUN. Od tego czasu jest ośrodkiem referencyjnym oraz koordynatorem leczenia dzieci ze schorzeniami neuroonkologicznymi w Polsce. Corocznie przeprowadza interdyscyplinarne konsultacje (onkolog, radiolog, neurochirurg) ok. 100–150 pacjentów leczonych z innych polskich ośrodków w Polsce, dotyczące przebiegu leczenia i ewentualnej jego modyfikacji. Lekarze z Kliniki są członkami roboczych i naukowych europejskich zespołów „Brain Tumor Committees”. Biorą czynny udział w organizacji międzynarodowego tzw. Tumor Boards, podczas których omawiane są trudne przypadki.

W ostatnich 10 latach we współpracy z biologiem molekularnym i genetykiem rozwijają się w IPCZD badania molekularne, w szczególności w neuroonkologii. Dowodem, jak ważna jest to dziedzina, są liczne prace, w tym z naszym udziałem, wskazujące, że podłoże molekularne nowotworów ośrodkowego układu nerwowego ma istotne znaczenie, tak prognostyczne, jak i predykcyjne. Wyniki prowadzonych przez nas samodzielnych prac budzą zainteresowanie i zostały opublikowane w czasopismach medycznych z istotnym współczynnikiem

oddziaływania (m.in.: „BMC Cancer”, „Cancer Genetics”, „Journal of Neuro-Oncology Folia Neuropathologica”, „Acta Neuropathologica”, „Brain Tumor Pathol.”). Efektem realizacji licznych projektów było również wydanie podręcznika pt.: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Diagnostyka i leczenie” oraz rozdziałów dotyczących tego zagadnienia w innych podręcznikach.

Wprowadzenie metod biologii molekularnej w diagnostyce i stratyfikacji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego zaowocowało opracowaniem projektów badań klinicznych, których finansowanie zatwierdziła w postępowaniu konkursowym Agencja Badań Medycznych. Zespół Kliniki prowadzi obecnie badania kliniczne pt. „Zastosowanie terapii celowanej u dzieci od 3 do 18 r.ż. z rozpoznaniem rozlanego naciekającego glejaka mostu (diffuse intrinsic pontine glioma – DIPG) w oparciu o wyniki badań genetycznych – DIPGen” oraz badanie pt. „Otwarte randomizowane badanie kliniczne II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność rapamycyny w leczeniu rzadkich i ultraradkich chorób ośrodkowego układu nerwowego związanych z aktywacją szlaku mTOR u dzieci – BraimTOR”. Badania te skupiają się na ocenie bezpieczeństwa i skuteczności nowych produktów leczniczych oraz terapii spersonalizowanej, dostosowanej do profilu molekularnego nowotworu.

Klinika uczestniczyła i uczestniczy w badaniach komercyjnych z nowymi produktami leczniczymi w neuroonkologii i innych guzach litych. Działalność ta ma na celu poprawę wyników leczenia dzieci z poważnie rokującymi nowotworami.

Ważnym i unikatowym osiągnięciem w skali krajowej zespołu Kliniki Onkologii, Radiologii Interwencyjnej oraz Okulistyki było wprowadzenie w 2015 r. nowoczesnej metody selektywnej chemioterapii dotętnicznej do leczenia siatkówczaka, rzadkiego nowotworu oka u dzieci. Jesteśmy jedynym ośrodkiem w Polsce wykonującym te zabiegi i obejmujemy kompleksową opieką wszystkie polskie dzieci z *retinoblastoma*. Do chwili obecnej wykonaliśmy ponad 400 takich zabiegów, a liczba enukleacji obniżyła się o połowę w stosunku do poprzedniego okresu. Wyniki naszych badań nad siatkówczakiem prezentowane były na zjazdach i opublikowane w materiałach zjazdowych („Pediatric Blood & Cancer”), pełne prace w innych naukowych czasopismach („Medical and Pediatric Oncology”, „Pediatric Blood and Cancer”, „Medycyna Wieku Rozwojowego”).

IPCZD ma również ogromne doświadczenie w leczeniu dzieci z nowotworami wątroby, co odzwierciedla się nie tylko w bardzo dobrych wynikach leczenia, ale także w licznych publikacjach („Surgery in Childhood International”, „Journal of Pediatric Surgery”, „Annals of Transplantation”, „Pediatric Transplantation”, „Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology”, „Pediatric Blood & Cancer, Cancers”). IPCZD jest również jedynym ośrodkiem w Polsce, gdzie stosuje się przeszczepienie wątroby u dzieci z zaawansowanymi miejscowo nowotworami tego narządu. Leczone w ten sposób 39 pacjentów. Klinika Onkologii wraz z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Transplantologii IPCZD uczestniczy obecnie w niekomercyjnym międzynarodowym badaniu klinicznym (Paediatric Hepatic International Trial; PHITI).

Klinika Onkologii we współpracy z Klinikami Chirurgii i Transplantacji Narządów, Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii oraz Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego specjalizuje się w diagnostyce i leczeniu pacjentów z poprzyszczepową chorobą limfoproliferacyjną (ang. *post transplantation lymphoproliferative disease*; PTLN). Opis doświadczeń opublikowano m.in. w „Advances in Clinical and Experimental Medicine i Cancers”.

Od ponad 25 lat Klinika Onkologii, wspólnie z Kliniką Immunologii, Zakładem Genetyki IPCZD zajmuje się problemami zdrowotnymi pacjentów z wrodzo-

nymi zaburzeniami odporności tak w aspekcie klinicznym, jak i naukowym. W centrum zainteresowania są pacjenci z zespołem NBS (ang. Nijmegen Breakage Syndrome). Są to dzieci z niedoborami odporności oraz defektami genów odpowiedzialnych za naprawę dwuniciowych pęknięć DNA. W efekcie wzrasta u nich ryzyko onkogenezy, w szczególności rozwoju chłoniaka. U tych pacjentów w trakcie leczenia przeciwnowotworowego obserwuje się ciężkie, zagrażające życiu, bądź śmiertelne powikłania infekcyjne i narządowe. Proces leczenia tych chorych jest bardzo trudny i wymaga ogromnego doświadczenia całego zespołu. Dowodem badań prowadzonych u tych chorych są liczne prace opublikowane w czasopismach naukowych: „Pediatric Blood & Cancer”, „Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology”, „European Journal of Human Genetics”, „Blood”, „British Journal of Haematology”, „Orphanet Journal of Rare Disease”, „Onkologia Polska”.

Nasza działalność, zarówno lecznicza, jak i naukowa, przyczyniła się do przyjęcia IPCZD do europejskiej sieci ośrodków dla dzieci z chorobą nowotworową. Od 2022 r. IPCZD jest ośrodkiem referencyjnym europejskiej sieci European Reference Network for Paediatric Cancer (haemato-oncology) ERN PEADCAN, co utwierdza naszą pozycję kliniki i całego szpitala.

Piśmiennictwo

**Dembowska-Bagińska B, Więckowska J, Brożyna A, Świąszkowska E, Ismail H, Broniszczak-Czyszek D, Stefanowicz M, Grajkowska W, Kaliciński P.** Health status in long-term survivors of Hepatoblastoma. *Cancers (Basel)* 2019 Nov 11; 11(11):1777.

**Dembowska-Bagińska B, Wakulińska A, Daniluk I, Teisseyre J, Jankowska I, Czubkowski P, Grenda R, Jarmużek W, Grajkowska W, Małydyk J, Kaliciński P.** Non-Hodgkin lymphoma after liver and kidney transplantation in children. Experience from one center. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2020: Vol. 29, Nr 2, s.197-202.

Kemps PG, Picarsic J, Durham BH, Hélias-Rodzewicz Z, Hiemcke-Jiwa L, van den Bos C, van de Wetering MD, van Noesel CJM, van Laar JAM, Verdijk RM, Flucke UE, Hogendoorn PCW, Woei-A-Jin FJSH, Sciot R, Beilken A, Feuerhake F, Ebinger M, Möhle R, Fend F, Bornemann A, Wiegering V, Ernestus K, Méry T, **Gryniewicz-Kwiatkowska O, Dembowska-Bagińska B**, Evseev DA, Potapenko V, Baykov VV, Gaspari S, Rossi S, Gessi M, Tamburrini G, Héritier S, Donadieu J, Bonneau-Lagacherie J, Lamaison C, Farnault L, Fraitag S, Jullié ML, Haroche J, Collin M, Allotey J, Madni M, Turner K, Picton S, Bogaró PM, Poulin A, Tam IS, El Demellawy D, Empringham B, Whitlock JA, Raghunathan A, Swanson AA, Suchi M, Brandt JM, Yaseen NR, Weinstein JL, Eldem I, Sisk BA, Sridhar V, Atkinson M, Massoth LR, Hornick JL, Alexandrescu S, Yeo KK, Petrova-Drus K, Peeke SZ, Muñoz-Arcos LS, Leino DG, Grier DD, Lorschach R, Roy S, Kumar AR, Garg S, Tiwari N, Schafernak KT, Henry MM, van Halteren AGS, Abla O, Diamond EL, Emile JF. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022 Jan 13; 139(2): 256-280. doi: 10.1182/blood.2021013338. PMID: 34727172; PMCID: PMC8759533.

**Trubicka J, Grajkowska W, Dembowska-Bagińska B.** Molecular markers of pediatric solid tumors-diagnosis, optimizing treatments, and determining susceptibility: current state and future directions. *Cells* 2022 Apr 6; 11(7): 1238. doi: 10.3390/cells11071238. PMID: 35406801; PMCID: PMC8997439.

**Moszczyńska E, Kunecka K, Baszyńska-Wilk M, Perek-Polnik M, Majak D, Grajkowska W.** Pituitary stalk thickening: causes and consequences. The Children's Memorial Health Institute experience and literature review. *Front. Endocrinol* 13: 868558. doi: 10.3389/fendo.2022.868558

Dittner-Moormann S, Reschke M, Abbink FCH, Aerts I, Atalay HT, Fedorovna Bobrova N, Biewald E, Brecht IB, Caspi S, Cassoux N, Castela G, Diarra Y, Duncan C, Ebinger M, Garcia Aldana D, Hadjistilianou D, Kepák T, Klett A, Kiratli H, Maka E, Opocher E, Pawinska-Wasikowska K, Rascon J, Russo I, **Rutynowska-Pronicka O**, Sábado Álvarez C, Pacheco SSR, Svojgr K, Timmermann B, Vishnevskia-Dai V, Eggert A, Ritter-Sovinz P, Bechrakis NE, Jenkinson H, Moll A, Munier FL, Popovic MB, Chantada G, Doz F, Ketteler P. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe: A survey

- by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer* 2021 Jun; 68(6): e28963. doi:10.1002/pbc.28963. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720495.
- Węclawek-Tompol J, Zakrzewska Z, **Gryniewicz-Kwiatkowska O**, Pierlejewski F, Bięń E, Zaucha-Prażmo A, Zając-Spychała O, Szmydki-Baran A, Mizia-Malarz A, Bal W, Sawicka-Zukowska M, Kruk A, Ociepa T, Raciborska A, Książek A, Szczepański T, Peregud-Pogorzelski J, Krawczuk-Rybak M, Chaber R, Matysiak M, Wachowiak J, Irga-Jaworska N, Młynarski W, **Dembowska-Bagińska B**, Balwierz W, Matkowska-Kocjan A, Kazanowska B, Styczyński J, Ussowicz M. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol* 2021 Oct 11; 14(1): 163. doi: 10.1186/s13045-021-01181-4. Erratum in: *J Hematol Oncol* 2022 May 31; 15(1): 71. PMID: 34635137; PMCID: PMC8503711.
- Radzikowska J, Krzeski A, Czarnecka AM, Klepacka T, Rychłowska-Pruszyńska M, Raciborska A, **Dembowska-Bagińska B**, Pronicki M, Kukwa A, Sierdzinski J, Kukwa W. Endoglin Expression and microvessel density as prognostic factors in pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Med* 2021 Feb 1; 10(3):512. doi: 10.3390/jcm10030512. PMID: 33535525; PMCID: PMC7867094.
- Wolska-Kusnierz B**, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, **Dembowska-Bagińska B**, **Heropolitanska-Pliszka E**, Piątoś B, Pietrucha B, Kałwak K, Ussowicz M, Pieczonka A, Drabko K, Lejman M, Koltan S, Goździk J, Styczyński J, Fedorova A, Miakova N, Deripapa E, Kostyuchenko L, Krenova Z, Hlavackova E, Gennery AR, Sykora KW, Ghosh S, Albert MH, Balashov D, Eapen M, Svec P, Seidel MG, Kilic SS, Tomaszewska A, Wiesik-Szewczyk E, Kreins A, Greil J, Buechner J, Lund B, **Gregorek H**, **Chrzanowska K**, Młynarski W. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. *Clin Cancer Res* 2021 Jan 15; 27(2): 575-584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2574. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33082212.
- Szymczak M**, Kaliciński PJ, Kowalewski G, Ciopiński M, Markiewicz-Kijewska M, Broniszczak D, **Dembowska-Bagińska B**, Kościeszka A, Brzezińska-Rajszyś G, Patkowski W, **Stefanowicz M**. Inferior vena cava and venous outflow reconstruction in living donor liver transplantation in children: a single-center retrospective study and literature review. *Ann Transplant* 2021 Feb 12; 26:e926217. doi: 10.12659/AOT.926217. PMID: 33574216; PMCID: PMC7885297.
- Klekawka T, Balwierz W, **Brozyna A**, Chaber R, Dadela-UrbaneK A, Koltan A, Kwasnicka J, Mitura-Lesiuk M, Muszyńska-Roslan K, Przybyszewski B, Ruranska I, Smalisz K, Mizia-Malarz A, Stachowicz-Stencel T, Stolarska M, Wziątek A, Zielezińska K, Skoczen S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: experience of Polish pediatric Leukemia/Lymphoma study group. *Pediatr Hematol Oncol* 2021 Oct; 38(7): 609-619. doi: 10.1080/08880018.2021.1894278. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33734010.
- Malinowska I, Romiszewski M, Smalisz K, Stelmaszczyk-Emmel A, Nasilowska-Adamska B, Krol M, Urbanowska E, **Brozyna A**, **Bagińska-Dembowska B**. Plexiaufor combined with G-CSF for stem cell mobilization in children qualified for autologous transplantation- single center experience. *Transfus Apher Sci* 2021 Jun; 60(3): 103077. doi: 10.1016/j.transci.2021.103077. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33583716.
- Zajac-Spychała O, Wachowiak J, **Gryniewicz-Kwiatkowska O**, **Gietka A**, **Dembowska-Bagińska B**, **Semczuk M**, **Dzierzanowska-Fangrat K**, Czyzewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Wiecek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Pierlejewski F, Młynarski W, Małas Z, Badowska W, Irga-Jaworska N, Bien E, Drozyńska E, Bartnik M, Ociepa T, Urański T, Wawrykow P, Peregud-Pogorzelski J, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Fraczkiewicz J, Salamonowicz M, Kazanowska B, Chybicka A, Chelmecka-Wiktorczyk L, Balwierz W, Zak I, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepański T, Plonowski M, Krawczuk-Rybak M, UrbaneK-Dadela A, Karolczyk G, Musiał J, Chaber R, Kowalczyk J, Styczyński J. Prevalence, epidemiology, etiology, and sensitivity of invasive bacterial infections in pediatric patients undergoing oncological treatment: a multicenter nationwide study. *Microb Drug Resist* 2021 Jan; 27(1): 53-63. doi: 10.1089/mdr.2019.0393. Epub 2020 May 20. PMID: 32434455.
- Panek M, **Szymczak M**, Stepaniuk M, Górecki W, Gawłowska-Marciniak A, Wolak P, Zbyrad D, Rybkiewicz M, Chrobak K, NoparliK R, Niedzielski J, Janik P, Nowak J, Miąskiewicz W, Kamiński A, Fischer W, **Dembowska-Bagińska B**, **Kaliciński P**. Radical surgical treatment of neuroendocrine tumors of the appendix in children – a Polish multicenter study. *Arch Med Sci* 2021 Apr 23; 17(4): 1128-1131. doi: 10.5114/aoms/135706. PMID: 34336042; PMCID: PMC8314412.

von Hoff K, Haberler C, Schmitt-Hoffner F, Schepke E, de Rojas T, Jacobs S, Zapotocky M, Sumerauer D, **Perek-Polnik M**, Dufour C, van Vuurden D, Slavc I, Gojo J, Pickles JC, Gerber NU, Massimino M, Gil-da-Costa MJ, Garami M, Kumirova E, Sehested A, Scheie D, Cruz O, Moreno L, Cho J, Zeller B, Bovenschen N, Grotzer M, Alderete D, Snuderl M, Zheludkova O, Golanov A, Okonechnikov K, Mynarek M, Juhnke BO, Rutkowski S, Schüller U, Pizer B, von Zezschwitz B, Kwicien R, Wechsung M, Konietzschke F, Hwang EI, Sturm D, Pfister SM, von Deimling A, Rushing EJ, Ryzhova M, Hauser P, Lastowska M, Wesseling P, Giangaspero F, Hawkins C, Figarella-Branger D, Eberhart C, Burger P, Gessi M, Korshunov A, Jacques TS, Capper D, Pietsch T, Kool M. Therapeutic implications of improved molecular diagnostics for rare CNS embryonal tumor entities: results of an international, retrospective study. *Neuro Oncol* 2021 Sep 1; 23(9): 1597-1611. doi: 10.1093/neuonc/noab136. PMID: 34077956; PMCID: PMC8408859.

Lastowska M, Matyja E, Sobocińska A, Wojtaś B, Niemira M, Szalkowska A, Krętowski A, **Karkucińska-Więckowska A**, Kaleta M, Ejmont M, Tarasińska M, **Perek-Polnik M**, **Dembowska-Bagińska B**, Pronicki M, **Grajkowska W**, **Trubicka J**. Transcriptional profiling of paediatric ependymomas identifies prognostically significant groups. *J Pathol Clin Res* 2021 Nov; 7(6): 565-576. doi: 10.1002/cjp.2.236. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34314101; PMCID: PMC8503892.

Zajac-Spychała O, Pieczonka A, Wachowiak J, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Kałwak K, Gorczyńska E, Kazanowska B, Wróbel G, Chybicka A, Czyżewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Więcek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Irga-Jaworska N, Bień E, Drożyńska E, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Pierlejewski F, Młynarski W, **Gryniiewicz-Kwiatkowska O**, **Gietka A**, **Dembowska-Bagińska B**, **Semczuk K**, **Dzierżanowska-Fangrat K**, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Urbanek-Dądela A, Karolczyk G, Płonowski M, Krawczuk-Rybak M, Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk J, Goździk J, Styczyński J. Adenovirus infection among pediatric patients with cancer and in pediatric recipients of hematopoietic stem cell: A multicenter nationwide study. *J Med Virol* 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25756. Epub ahead of print. PMID: 32162698.

Frühwald MC, Hasselblatt M, Nemes K, Bens S, Steinbügl M, Johann PD, Kerl K, Hauser P, Quiroga E, Solano-Paez P, Biassoni V, Gil-da-Costa MJ, **Perek-Polnik M**, van de Watering M, Sumerauer D, Pears J, Stabell N, Holm S, Hengartner H, Gerber NU, Grotzer M, Boos J, Ebinger M, Tippelt S, Paulus W, Furtwängler R, Hernáiz-Driever P, Reinhard H, Rutkowski S, Schlegel PG, Schmid I, Kortmann RD, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Kordes U, Gerss J, Nysom K, Schneppenheimer R, Siebert R, Kool M, Graf N. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol* 2020 Jul 7; 22(7): 1006-1017. doi: 10.1093/neuonc/noz244. PMID: 31883020; PMCID: PMC7339901.

Raciborska A, Bilska K, Węclawek-Tompol J, **Gryniiewicz-Kwiatkowska O**, Hnatko-Kołacz M, Stefanowicz J, Pieczonka A, Jankowska K, Pierlejewski F, Ociepa T, Sobol-Milejska G, Muszyńska-Roślan K, Michoń O, Badowska W, Radwańska M, Drabko K. Clinical characteristics and outcome of pediatric patients diagnosed with Langerhans cell histiocytosis in pediatric hematology and oncology centers in Poland. *BMC Cancer* 2020 Sep 11; 20(1): 874. doi: 10.1186/s12885-020-07366-3. PMID: 32917181; PMCID: PMC7488688.

Zajac-Spychała O, Wachowiak J, Czyżewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Więcek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Małas Z, Badowska W, **Gryniiewicz-Kwiatkowska O**, **Gietka A**, **Dembowska-Bagińska B**, **Semczuk K**, **Dzierżanowska-Fangrat K**, Bartnik M, Ociepa T, Urański T, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Kałwak K, Gorczyńska E, Chybicka A, Irga-Jaworska N, Bień E, Drożyńska E, Chelmecka-Wiktorycz L, Balwierz W, Zak I, Pierlejewski F, Młynarski W, Urbanek-Dądela A, Karolczyk G, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Płonowski M, Krawczuk-Rybak M, Musiał J, Chaber R, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepański T, Kowalczyk J, Styczyński J. Hematopoietic stem cell transplantation does not increase the risk of infection-related complications for pediatric patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: A multicenter nationwide study. *Transpl Infect Dis* 2020 Aug; 22(4): e13292. doi: 10.1111/tid.13292. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32285579.

Lastowska M, **Trubicka J**, Sobocińska A, Wojtaś B, Niemira M, Szalkowska A, Krętowski A, **Karkucińska-Więckowska A**, Kaleta M, Ejmont M, **Perek-Polnik M**, **Dembowska-**

**Bagińska B, Grajkowska W, Matyja E.** Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MNI and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun* 2020 Jul 10; 8(1): 105. doi: 10.1186/s40478-020-00984-9. PMID: 32650833; PMCID: PMC7350623.

Marjanska A, Drogosiewicz M, Dembowska-Baginska B, Pawinska-Wąsikowska K, Balwier W, Bobeff K, Młynarski W, Mizia-Malarz A, Raciborska A, Wysocki M, Styczynski J. Nivolumab for the Treatment of advanced pediatric malignancies. *Anticancer Res* 2020 Dec; 40(12): 7095-7100. doi: 10.21873/anticancer.14738. PMID: 33288608.

#### 4.8. Rzadkie choroby w urologii dziecięcej

Piotr Gastoł

W Klinice Urologii Dziecięcej IPCZD leczone są dzieci z najcięższymi wadami układu moczowo-płciowego, wśród których na szczególne wyróżnienie zasługują: zespół wycięwania i wierzchniactwa (wycięwanie steku, wycięwanie pęcherza, wierzchniactwo), przetrwały stek, przetrwała zatoka moczowo-płciowa, zespół brzucha śliwkowatego, ureterocele, spodziectwo mosznowe i kroczone, zarośnięcie pochwy i macicy, zastawki cewki tylnej u noworodka. Częstość występowania tych patologii zawiera się w liczbie od 1:15 000 do 1:360 000 żywo urodzonych. Rozwój badań prenatalnych umożliwił wczesne rozpoznawanie tych wad i zastosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Wdrożenie nowoczesnych metod czynnościowej rekonstrukcji w zespole wycięwania i wierzchniactwa, w tym opracowanie własnej metody jednoetapowej rekonstrukcji szyi pęcherza, cewki i prącia (tzw. Warsaw approach), jest jednym z największych osiągnięć Kliniki, które łącznie z opracowaniem leczenia chirurgicznego dzieci z zaburzeniami różnicowania płci, a szczególnie zmodyfikowaną, jednoetapową rekonstrukcją sromu żeńskiego u niemowląt, stawiają Klinikę w gronie najlepszych w Europie i na świecie.

W Klinice wykonywane są operacje rekonstrukcyjne przetrwałej zatoki moczowo-płciowej oraz przetrwałego steku (kloaki) z zastosowaniem dostępu kroczonego przedniego w modyfikacji własnej. Wprowadzenie tej modyfikacji poprawiło istotnie wyniki plastyczne i czynnościowe.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje postępowanie terapeutyczne u dzieci z pęcherzem neurogennym. Stałe monitorowanie za pomocą badań urodynamicznych przyczyniło się do poprawy wyników leczenia farmakologicznego, a także wprowadzenia leczenia chirurgicznego dzieci z najcięższymi uszkodzeniami pęcherza. W Klinice Urologii IPCZD wypracowano różne sposoby powiększania pęcherza moczowego oraz wytwarzania szczelnych zbiorników pęcherzowo-jelitowych na mocz, a także szczelnych przetok do cewnikowania pęcherza i płukania jelita grubego u dzieci z neurognością.

Piśmiennictwo

**Baka-Jakubiak M.** Combined bladder neck, urethral and penile reconstruction in boys with the exstrophy – epispadias complex. *Br J Urol Int* 2000; 86: 513-518.

**Baka-Ostrowska M.** Rekonstrukcja sromu żeńskiego u dzieci z zaburzeniami różnicowania płci. *Nowa Medycyna* 2000; 101(5): 12-15.

**Skobejko-Włodarska L, Czyż J, Gastoł P, Wolski J, Śmigielski M, Strulak K, Baka-Ostrowska M.** Przydatność augmentacji w leczeniu pęcherza neurogennego u dzieci. *Urologia Polska* 2001; 54, 4, 67-73.

Skobejko-Włodarska L, Czyż J, Strulak K, Gastoł P, Szymkiewicz C, Wolski J, Baka-Ostrowska M, Kowalczyk K. Prącie pogrążone z towarzyszącą stulejką – własna modyfikacja jednoetapowej operacji naprawczej. Buried penis associated with phimosis own modification of one-stage penoplasty. *Urologia Polska* 2009; 62, 1, 73-74.

Skobejko-Włodarska L, Felberg K, Gastoł P, Baka-Ostrowska M. Skuteczność różnych metod leczenia chorych z odpływami pęcherzowo-moczowodowymi w dysfunkcji neurogennej pęcherza z nadreaktywnością lub zmniejszoną podatnością wypieracza. *Urologia Polska* 2009; 62, 1, 69-70.

Baka-Ostrowska M, Gastoł P, Topczewska-Lach E, Felberg K. The use of buccal mucosa flaps in treatment of severe vaginal structure. *J Pediatr Urol* 2010; 6, Supl. 1, 87.

Gastoł P, Kowalczyk K, Felberg K, Skobejko-Włodarska L, Baka-Ostrowska M. Laparoskopowe usunięcie przetrwałych elementów Müllera u chłopców z zaburzeniem różnicowania płci. *Standardy Med. Problemy Chirurgii Dziecięcej* 2014; 1, 4:55.

Kowalczyk K, Baka-Ostrowska M. Leczenie chirurgiczne chłopców z zaburzeniami różnicowania płci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2021; 18, 4, 572-580.

Felberg K, Baka-Ostrowska M. Rekonstrukcja zewnętrznych narządów płciowych w kierunku żeńskim u dzieci z zaburzeniami różnicowania płci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2021; 18, 4, 484-489.

#### **4.9. Zespoły koordynacyjne ds. leczenia chorób rzadkich i ultraradkich**

Irmina Latko

**Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu – Zespół najdłużej działający w IPCZD, bo od 1999 r.**

Zespół liczy 34 specjalistów w dziedzinie pediatrii, endokrynologii, diabetologii dziecięcej, nefrologii, nefrologii dziecięcej, genetyki klinicznej. Przewodniczącym Zespołu jest prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – kierownik Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wiekii Rozwojowego PUM w Szczecinie, konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej.

Zespół kwalifikuje pacjentów do leczenia preparatem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu oraz preparatem rekombinowanego ludzkiego insulinopodobnego czynnika wzrostu – I do 6 programów.

Obecnie w Polsce w poszczególnych programach leczonych jest 7398 pacjentów, w tym:

- „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP)” – 5430 pacjentów, u 2154 pacjentów zakończono leczenie,
- „Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT)” – 458 pacjentek, u 180 pacjentek zakończono leczenie,
- „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)” – 53 pacjentów, u 56 pacjentów zakończono leczenie,
- „Leczenie zespołu Pradera-Williego (PWS)” – 219 pacjentów, u 11 pacjentów zakończono leczenie,
- „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)” – 1192 pacjentów, u 214 pacjentów zakończono leczenie,
- „Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1” – 47 pacjentów, u 17 pacjentów zakończono leczenie.

**Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich** działa od 2009 r. i kwalifikuje pacjentów do 12 programów. Zespół liczy 20 specjalistów w dziedzinie pediatrii, pediatrii metabolicznej, neurologii, neurologii dziecięcej, chorób wewnętrznych



rznych, immunologii klinicznej, alergologii, kardiologii, kardiologii dziecięcej, nefrologii, nefrologii dziecięcej. Przewodniczącym Zespołu jest prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – kierownik Kliniki Pediatrii, Endo-krynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego PUM w Szczecinie, konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej.

Obecnie w poniższych programach jest leczonych 531 pacjentów, w tym:

- „Leczenie Gauchera typu I oraz typu III” – 99 pacjentów,
- „Leczenie choroby Hurler” – 17 pacjentów,
- „Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera)” – 19 pacjentów,
- „Leczenie choroby Pompego” – 47 pacjentów,
- „Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii – 18 pacjentów,
- „Leczenie tyrozynemii typu I” – 21 pacjentów,
- „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych” – 61 pacjentów,
- „Leczenie choroby Fabry’ego” – 108 pacjentów,
- „Leczenie uzupełniające L-karnityną” – 111 pacjentów,
- „Leczenie amifamprydyną pacjentów z mieszałem miastenicznym Lamberta-Eatona” – 16 pacjentów,
- „Leczenie chorych z wczesną postacią cystynozy nefropatycznej” – 6 pacjentów,
- „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu” – 8 pacjentów.

**Zespół Koordynacyjny ds. spraw leczenia chorych na rdzeniowy zanik mięśni** działa w IPCZD od 2019. Przewodniczącą Zespołu jest prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Józwiak, kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii IPCZD. Zespół liczy 6 specjalistów w dziedzinie neurologii, neurologii dziecięcej, genetyki i pediatrii. Obecnie leczonych jest 803 pacjentów, u 100 pacjentów zakończono leczenie w programie.

Członkowie Zespołów powoływani są przez prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.



## 5. OTYŁOŚĆ I CHOROBY CYWILIZACYJNE

Zbigniew Kułaga, Mieczysław Litwin, Dariusz Gruszfeld, Piotr Socha, Marek Stefanowicz, Violetta Wojno, Sebastian Więckowski.

W wyniku rozwoju cywilizacji, w szczególności dzięki szczepieniom ochronnym i antybiotykom oraz poprawie warunków życia w zakresie higieny (w dużej mierze dzięki powszechnemu dostępowi do czystej pitnej wody, odprowadzaniu ścieków oraz zorganizowanemu wywozowi śmieci), choroby zakaźne przestały być główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w społeczeństwach korzystających ze zdobyczy cywilizacji.

Związane z postępem cywilizacji wydłużenie życia skutkuje większym wpływem czynników o charakterze stylu życia (sposobu odżywiania, siedzącego trybu życia i in.) na stan zdrowia populacji. Stąd na pierwszy plan, jako zasadnicze problemy zdrowotne w cywilizowanych społeczeństwach, wysuwają się przewlekłe choroby niezakaźne, takie jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, i dlatego schorzenia te zyskały umowne miano chorób cywilizacyjnych.

### 5.1. Populacyjne badania epidemiologiczne otyłości: ogólnopolskie i europejskie

W latach 2007–2012 Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) realizował opracowane koncepcyjnie w IPCZD projekty badawcze mające na celu m.in. ocenę występowania nadwagi i otyłości w populacji dzieci i młodzieży w wieku 3–18 lat. Ogólnopolskie reprezentatywne badania epidemiologiczne były finansowane przez Norweski Mechanizm Finansowy (projekt OLAF dzieci i młodzieży w wieku 7–18 lat) i Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (projekt OLA dzieci w wieku 3–6 lat). Dzięki zastosowaniu doboru losowego oraz dużych liczebności prób badanych (łącznie ponad 22 tysiące dzieci i młodzieży) wyznaczono aktualne częstości nadwagi i otyłości wraz z 95% przedziałami ufności częstości.

W latach 2012–2013 IPCZD uczestniczył w projekcie ToyBox realizowanym dzięki środkom 7FP w 6 krajach UE. W dużej próbie europejskich przedszkolaków stwierdzono, że częstość występowania nadwagi i otyłości jest wyższa w krajach Europy Południowej i Wschodniej w porównaniu z krajami Europy Środkowej i Północnej. Większą częstość występowania odnotowano w rodzinach o niskim SES oraz wśród dzieci z rodzicami z nadwagą lub otyłością, co wskazuje, że te obszary i grupy wrażliwe należy traktować priorytetowo, aby zniwelować różnice w nierównościach zdrowotnych i społecznych oraz zapewnić skuteczniejsze zapobieganie otyłości we wczesnym dzieciństwie.

W latach 2017–2020 IPCZD realizował na zlecenie Ministerstwa Zdrowia dwa projekty badawcze w ramach Narodowego Programu Zdrowia:

- „Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem dzieci i młodzieży w wieku szkolnym wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu”.
- „Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem małych, wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu”.

Wyniki zostały zaraportowane do Ministerstwa Zdrowia aktualnie dane są w opracowaniu celem publikacji.

Piśmiennictwo

Manios Y, Androutsos O, Katsarou C, Vampouli EA, Kulaga Z, Gurzkowska B, Iotova V, Usheva N, Cardon G, Koletzko B, Moreno LA, De Bourdeaudhuij I. Prevalence and sociodemographic correlates of overweight and obesity in a large Pan-European cohort of preschool children and their families: the ToyBox study. *Nutrition* 2018; 55-56: 192-198.

Kulaga Z, Grajda A, Gurzkowska B, Wojtyło MA, Gózdź M, Litwin M. The prevalence of overweight and obesity among Polish school- aged children and adolescents. *Przeegl Epidemiol* 2016;70: 641-651.

Kulaga Z, Gurzkowska B, Grajda A, Wojtyło M, Gózdź M, Litwin M. The prevalence of overweight and obesity among Polish pre-school-aged children. *Dev Period Med* 2016; 20(2): 143-9.

## 5.2. Wczesne programowanie żywieniowe w niemowlęctwie (CHOP)

Trudności i koszty związane z leczeniem otyłości i chorób z nią związanych spowodowały zainteresowanie wczesną profilaktyką. Koncepcja „programowania” zakładająca, że czynnik żywieniowy działający w krytycznym okresie rozwoju może wpłynąć na późniejsze zdrowie została zademonstrowana zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi.

W tych „krytycznych” okresach rozwoju następuje intensywny wzrost i formowanie struktury narządów i tkanek. „Krytyczny” przedział czasowy, podczas którego poszczególne narządy pozostają wrażliwe na wpływ zewnętrznych czynników, jest specyficzny dla danego organu lub tkanki.

### Związek wczesnego wzrastania z ryzykiem późniejszej otyłości

Jednym z najistotniejszych czynników, które pozwalają przewidzieć ryzyko otyłości w wieku dorosłym, jest tempo wzrastania. Wykazano, że szybkie tempo wzrastania w pierwszym roku życia 4-krotnie zwiększa ryzyko nadwagi lub otyłości w wieku 3 lat. Ponadto metaanaliza badań z 2012 r., przeprowadzonych na 10 różnych populacjach, potwierdziła, że tempo wzrastania w okresie od urodzenia do ukończenia 1 r.ż. zwiększało ryzyko nadwagi lub otyłości w wieku dorosłym. Innymi słowy modyfikacja tempa wzrostu masy ciała w pierwszym roku życia może być narzędziem w profilaktyce otyłości.

Liczne metaanalizy i przeglądy systematyczne dowodzą również, że karmienie piersią zmniejsza ryzyko otyłości. Za ten ochronny efekt karmienia naturalnego mogą być odpowiedzialne różne czynniki, takie jak:

- obecność hormonów i cytokin w mleku kobiecym, które uczestniczą w regulacji apetytu,
- czynniki socjoekonomiczne,
- niższa średnia podaż białka niż w przypadku dzieci karmionych mieszanką.

Badania obserwacyjne przeprowadzone w różnych krajach i w różnym wieku wykazały, że spożycie białka koreluje ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI). Wszystkie te spostrzeżenia doprowadziły do sformułowania tzw. *early protein hypothesis*, czyli hipotezy „wczesnej podaży białka”.

Early protein hypothesis zakłada, że ochronny efekt karmienia piersią jest powiązany z niższą zawartością białka w mleku kobiecym, w porównaniu z mieszankami (dostępnymi w okresie analizowanych badań obserwacyjnych). Wysoka podaż białka we wczesnym dzieciństwie może zwiększać stężenie aminokwasów odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny, zwłaszcza aminokwasów rozgałęzionych (BCAA). Aminokwasy te stymulują syntezę insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), co przekłada się na powstawanie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – ważnego wewnątrzkomórkowego przekaźnika uczestniczącego w regulacji procesów

wzrastania komórek i różnicowania adipocytów. Zakłada się, że wyższe spożycie białka w okresie niemowlęcym powoduje nie tylko szybszy wzrost masy ciała u niemowląt i późniejsze ryzyko otyłości, ale wiąże się też ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej.

Od 2002 r. Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, wspólnie z Kliniką Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD, realizowały projekt badawczy – EU CHildhood Obesity Programme (CHOP) – główny koordynator to prof. Berthold Koletzko – Dr. von Hauner Children’s Hospital, University of Munich Medical Centre, Monachium, Niemcy.

Badanie CHOP było wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, zaprojektowanym w celu sprawdzenia hipotezy „wczesnej podaży białka”, do którego zrekrutowano 1678 dzieci w wieku do 2 miesiąca życia, w 5 krajach europejskich (Niemcy, Belgia, Włochy, Hiszpania i Polska). Dzieci karmione sztucznie były losowo przydzielone do grupy otrzymującej mieszankę początkową i następną o niższej – *low protein*, LP (1,77 g i 2,2 g protein/100 kcal) lub wyższej – *high protein*, HP (2,9 g i 4,4 g protein/100 kcal) zawartości białka przez cały pierwszy rok życia. Dzieci karmione piersią (BF) stanowiły grupę porównawczą pod względem wzrastania i rozwoju, która nie podlegała randomizacji.

W wieku 2 lat dzieci karmione mieszanką o niższej zawartości białka miały istotnie niższy wskaźnik masy ciała, przy jednoczesnym braku różnic w długości ciała w stosunku do grupy o wyższej podaży białka – różnica w z-score BMI = 0,23; P. = 0,001.

Kohorta dzieci uczestniczących w badaniu CHOP podlegała dalszej długofalowej obserwacji. W wieku 6 lat ponownie podsumowano rezultaty i stwierdzono, że częstość otyłości była istotnie niższa w grupie LP, w porównaniu z grupą HP – częstości odpowiednio 5% vs. 10%.

W analizie przeprowadzonej w 11. r.ż. wykazano, że wyższe spożycie białka w pierwszym roku życia wiązało się z szybszym tempem przyrostu masy ciała, BMI oraz wcześniejszym wystąpieniem tzw. *adposidy rebound* – efektu odbicia BMI. Wiek pojawienia się i siła tego efektu odbicia są silnymi markerami otyłości w wieku 11 lat.

Kolejne etapy projektu były realizowane w ramach programów współfinansowanych przez MNiSW oraz UE:

- w latach 2002–2007 w ramach 6. Programu Ramowego UE – „EU CHildhood Obesity Programme” – akronim CHOP,
- w latach 2005–2010 w ramach 6. Programu Ramowego UE – „Early Nutrition programming – long term Efficacy and Safety Trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research” – akronim EARNEST ([www.metabolic-programming.org](http://www.metabolic-programming.org)),
- w latach 2008–2013 w 7. Programie Ramowym UE – „The effect of diet on mental performance in children” – akronim NUTRIMENTHE ([www.nutrimenthe.eu](http://www.nutrimenthe.eu)),
- w latach 2012–2017 w 7. Programie Ramowym UE – „Long-term effects of early nutrition on later health” – akronim EARLY NUTRITION (uczestnicy 11-letni),
- zaplanowano zebranie dalszych informacji o różnych aspektach zdrowia w późniejszym wieku, m.in. ocenę długofalowego wpływu spożycia białka w pierwszym roku życia na parametry antropometryczne, markery metaboliczne i hormonalne – od sierpnia 2022 r. badanie 18-latków, członków kohorty – akronim CHOP-18.

## **Wpływ podaży białka oś IGF-1**

Główna hipoteza badawcza w projekcie CHOP była oparta na wcześniejszych obserwacjach innych autorów, z których wynika, że dieta – głównie spożycie białka – moduluje stężenie IGF-1 we krwi. Wykazano, że oś IGF reguluje wczesny wzrost, różnicowanie komórek tkanki tłuszczowej i adipogenezę u zwierząt i ludzi.

IGF-1 wykazuje silną strukturalną homologię z insuliną. Znany jest też fakt, że aminokwasy, a zwłaszcza aminokwasy rozgałęzione stymulują sekrecję insuliny.

W ramach projektu CHOP ocenialiśmy m.in. mechanizmy metaboliczne odpowiedzialne za programowanie otyłości. W tym celu pobierano próbki krwi i moczu od niemowląt w wieku 6 miesięcy (LP = 339; HP = 333; BF = 237).

Na podstawie uzyskanych wyników byliśmy w stanie potwierdzić wcześniejsze doniesienia o istnieniu korelacji pomiędzy spożywanym białkiem a wydzielaniem insuliny i IGF-1. Nasze wyniki wykazały, że wyższa zawartość białka w mieszankach dla niemowląt wpływa modulującą na elementy osi IGF-1 oraz na wydzielanie insuliny i jest związana z wyższym BMI w wieku 2 lat.

Wykazaliśmy podwyższone osoczowe poziomy aminokwasów, zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA), u niemowląt karmionych dietą o wysokiej zawartości białka, którym towarzyszył wzrost stężenia IGF-1 (48,4 ng/mL [IQR 27,2, 81,8 ng/mL] vs 34,7 ng/mL [IQR 17,7, 57,5 ng/mL]).

Poziom C-peptydu w moczu w grupie o wyższej podaży białka, odzwierciedlający wydzielanie endogennej insuliny, był zwiększony (140,6 ng/mg vs 107,3 ng/mg), przy jednoczesnym niższym średnim stężeniu glukozy w surowicy. Dzieci karmione piersią miały na ogół niższe poziomy BCAA w osoczu, mniejszą aktywność osi IGF-1 i wykazywały relatywnie słabszą syntezę insuliny niż dzieci karmione którąkolwiek mieszanką.

Podsumowując, otrzymywanie mieszanki z mniejszą zawartością białka powoduje, że profil hormonalny i metaboliczny u tych niemowląt jest bardziej zbliżony do tego, jaki mają niemowlęta karmione piersią.

## **Rola białka w dystrybucji brzusznej tkanki tłuszczowej**

Istnieje coraz więcej dowodów naukowych, że nie tylko całkowita zawartość tłuszczu w organizmie, ale też jego rozmieszczenie, a zwłaszcza ilość tzw. tłuszczu trzewnego określa ryzyko schorzeń układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń metabolicznych.

Mechanizm zależności pomiędzy ilością trzewnej tkanki tłuszczowej a ryzykiem chorób nie został jednoznacznie ustalony. Trzewna tkanka tłuszczowa produkuje wiele substancji o działaniu endokrynnym, w tym adypokiny i cytokiny, które wpływają na insulinowrażliwość, metabolizm lipidów i reakcję zapalną. Trzewna tkanka tłuszczowa jest również miejscem metabolizowania hormonów płciowych i glukokortykosteroidów.

Ponadto liczne badania epidemiologiczne wykazały, że trzewna tkanka tłuszczowa odgrywa ważną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych i chorób układu sercowo-naczyniowego u dorosłych i dzieci. Młodzież, u której stwierdzono przewagę trzewnej tkanki tłuszczowej, ma pięciokrotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego niż osoby z dominującą podskórną tkanką tłuszczową.

Złotym standardem w bezpośredniej ocenie trzewnej tkanki tłuszczowej jest tomografia komputerowa. Metoda ta nie nadaje się jednak do badań epidemiologicznych i klinicznych u zdrowych dzieci ze względu na znaczącą

ekspozycję na promieniowanie. Rezonans magnetyczny dobrze obrazuje rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i jest wolny od ryzyka związanego z promieniowaniem, ale jest czasochłonny i stosunkowo drogi. USG pozostaje nieinwazyjną, w miarę łatwo dostępną metodą, o ograniczonych kosztach. Za pomocą ultrasonografii możemy oceniać tłuszcz podskórny (*subcutaneous*; SC), jak również tłuszcz przedotrzewnowy (*pre-peritoneal*; PP). Tłuszcz przedotrzewnowy mierzony za pomocą USG jest dobrym markerem ilości tłuszczu trzewnego określanego za pomocą tomografii komputerowej. Wcześniejsze badania innych autorów potwierdziły istnienie istotnej korelacji pomiędzy tymi dwiema metodami.

Badanie CHOP potwierdziło, że niższa zawartość białka w mieszance dla niemowląt skutkowałą niższym stężeniem IGF-1 w 6. miesiącu życia, a badania innych autorów wykazały, że IGF-1 w niejednakowym stopniu stymuluje różnicowanie preadypocytów trzewnej oraz podskórnej tkanki tłuszczowej.

W dalszej kolejności oceniono m.in. dystrybucję tkanki tłuszczowej jako potencjalnego czynnika ryzyka późniejszych chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeanalizowano wpływ wcześniejszej interwencji żywieniowej na pomiar tłuszczu przedotrzewnowego i podskórnego dokonywanego za pomocą ultrasonografii w wieku 5 lat.

Tłuszcz podskórny i przedotrzewnowy były mierzone w podgrupie 275 dzieci. Warstwa tłuszczu PP była istotnie grubsza u dzieci z wyższą podażą białka w porównaniu z grupy z niższą podażą (*adjusted estimated difference*: 0,058 cm, 0,115;  $p = 0,043$ ). Nie zaobserwowano różnicy w zawartości tłuszczu podskórnego. Warstwa tłuszczu SC była natomiast istotnie grubsza u dziewcząt niż u chłopców – 0,280 cm vs 0,195;  $p < 0,0001$  – oraz u dzieci, których matki paliły w ciąży – 0,076 cm;  $p = 0,013$ .

Wyższe spożycie białka w mieszance dla niemowląt wydaje się zwiększać kumulację trzewnej tkanki tłuszczowej u dzieci w wieku 5 lat, co może wywoływać niekorzystne odległe skutki metaboliczne.

Po raz pierwszy w oparciu o badanie kliniczne z randomizacją oceniliśmy efekt wczesnej podaży białka na depozycję trzewnej tkanki tłuszczowej u dzieci. Wyniki tego badania pokazują, że poprzez zmianę zawartości białka w mieszance dla niemowląt można oddziaływać na rozkład tkanki tłuszczowej u zdrowych dzieci. Ten długoterminowy wpływ wczesnej interwencji żywieniowej na rozmieszczenie brzusznej tkanki tłuszczowej pośrednio potwierdza hipotezę, że wysokie wczesne spożycie białka może zwiększać ryzyko wystąpienia późniejszych chorób sercowo-naczyniowych.

W efekcie nagromadzonych dowodów naukowych, m.in. wyników badania CHOP, grona europejskich ekspertów podjęły w ostatniej dekadzie działania zmierzające do obniżenia zawartości białka w komercyjnie dostępnych mieszankach do żywienia niemowląt.

Europejska Dyrektywa z 1991 r. (obowiązująca w okresie rozpoczęcia badania CHOP) zalecała minimalny poziom białka 1,8 g /100 kcal w mieszankach początkowych (2,25 g/100 kcal w mieszankach następnych) oraz poziom maksymalny – 3 g/100 kcal (4,5 g/100 kcal w mieszankach następnych).

Dyrektywa z 2006 r. częściowo uwzględniała wyniki dostępnych badań i zarekomendowała zmniejszenie maksymalnej zawartości białka w mieszankach następnych do 3,5 g/100 kcal.

W 2014 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority; EFSA) opublikował opinię, w której zalecił zmniejszenie maksymalnego poziomu białka zarówno w mieszankach początkowych, jak i następnych do 2,5 g/100 kcal.

Regulacja Komisji Europejskiej z września 2015 r. podobnie ogranicza zalecaną maksymalną zawartość białka w mieszankach do początkowego żywienia niemowląt do poziomu 2,5 g/100 kcal.

Jako badacze i klinicyści mamy świadomość, że powyższe zmiany zaleceń były wynikiem wielu zgromadzonych dowodów naukowych. Jednocześnie jednak, jako autorzy jednego z nielicznych przeprowadzonych dotąd na świecie badań klinicznych z randomizacją, oceniających odległe efekty podaży białka u niemowląt (badanie CHOP ma dłuższy okres obserwacji), wierzymy, że przyczyniło się ono do wzbogacenia dostępnej wiedzy w tej dziedzinie i wpłynęło na decyzje grup ekspertów.

#### Piśmiennictwo

Totzauer M, Escribano J, Closa-Monasterolo R, Luque V, Verduci E, ReDionigi A, Langhendries JP, Martin F, Xhonneux A, **Gruszfeld D**, **Socha P**, Grote V, Koletzko B, on behalf of The European Childhood Obesity Trial Study Group. Different protein intake in the first year and its effects on adiposity rebound and obesity throughout childhood: 11 years follow-up of a randomized controlled trial. //doi.org/10.1111/ijpo.12961.

**Gruszfeld D**, Weber M, **Gradowska K**, **Socha P**, Grote V, Xhonneux A, Dain E, Verduci E, Riva E, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Koletzko B. European Childhood Obesity Study Group, European Childhood Obesity Project Group. Association of early protein intake and pre-peritoneal fat at five years of age: follow-up of a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 824-832.

Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, **Gruszfeld D**, **Socha P**, Koletzko B. European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1041-1051.

**Socha P**, Grote V, **Gruszfeld D**, **Janas R**, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, Koletzko B. European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1776S-1784S.

Koletzko B, von Kries R, Closa-Monasterolo R, Escribano Subias J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, **Gruszfeld D**, **Dobrzańska A**, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1836-1845.

### 5.3. Profilaktyka otyłości poprzez promocję zdrowego żywienia i zdrowego stylu życia wśród dzieci w wieku przedszkolnym (ToyBox) oraz kobiet w ciąży i matek karmiących.

#### Projekt ToyBox

Wczesne dzieciństwo jest istotnym okresem dla zapobiegania otyłości, ponieważ zachowania, cechy psychologiczne oraz procesy fizjologiczne w dużej mierze rozwijają się i tworzą we wczesnym wieku. Rozwój i adaptacja pożądaných zachowań pomogą zapewnić optymalne wzrastanie w dzieciństwie i zwiększyć prawdopodobieństwo długotrwałego zdrowia w dorosłości.

Projekt ToyBox to wielonarodowe badanie europejskie, realizowane z udziałem IPCZD, mające na celu stworzenie programu zapobiegania otyłości u dzieci w wieku przedszkolnym. ToyBox był projektem badawczym finansowanym przez Komisję Europejską (lata 2010–2014), który miał za zadanie opracowanie i testowanie innowacyjnego, opartego na faktach naukowych programu zapobiegania otyłości wśród dzieci w wieku 4–6 lat. Program stworzono w celu propagowania wiedzy dotyczącej zachowań i ich determinantów prowadzących do otyłości we wczesnym dzieciństwie.



Głównym celem badania ToyBox było promowanie zdrowego stylu życia we wczesnym dzieciństwie dla zapobiegania otyłości. Badanie ToyBox identyfikowało kluczowe zachowania i ich uwarunkowania, związane z otyłością we wczesnym dzieciństwie; oceniano istniejące modele behawioralne i strategie edukacji, najlepiej wspierające zmiany zachowań w tej grupie wiekowej; oceniano środowisko, politykę i ustawodawstwo mające wpływ na realizację działań promocji zdrowia w przedszkolach; rozwijało przedszkolną edukację z zaangażowaniem rodziny, wpływającą na zachowania związane z otyłością wśród dzieci w wieku 4–6 lat, przystosowaną do kulturowego, prawnego i infrastrukturalnego zróżnicowania krajów uczestniczących; wdrażało program edukacyjny w 6 europejskich krajach, oceniając jego przebieg, wpływ i wyniki oraz szacowało jego opłacalność; rozpowszechniało wyniki i tworzyło zalecenia dla europejskiej polityki zdrowotnej.

Partnerami projektu ToyBox było 15 interdyscyplinarnych zespołów z całej Europy angażujących ekspertów z różnych dziedzin: zdrowia publicznego, epidemiologii, dietetyki, aktywności fizycznej, pedagogiki, psychologii, behawioryzmu, pediatrii, psychologii dziecięcej, jak również ekonomii zdrowia.

Konsorcjum składało się z 11 uniwersytetów, 1 instytutu badawczego (IPCZD), 2 grup wsparcia oraz małych i średnich przedsiębiorstw reprezentujących wszystkie regiony Europy, posiadających duże doświadczenie w prowadzeniu i koordynowaniu wielośrodkowych, międzynarodowych badań, jak również zrozumienie dla popularyzujących działań adresowanych do ważnych interesariuszy.

ToyBox był przedszkolnym programem edukacyjnym angażującym całą rodzinę, który zwracał uwagę na kluczowe zachowania związane z otyłością we wczesnym dzieciństwie, takie jak picie wody, jedzenie i przekąski, aktywność fizyczna oraz siedzący tryb życia, i ich uwarunkowania u dzieci w wieku przedszkolnym w 6 europejskich krajach (Belgia, Bułgaria, Grecja, Hiszpania, Niemcy i Polska).

Program edukacyjny ToyBox trwał 24 tygodnie, od października 2012 r. do kwietnia 2013 r., w wyżej wymienionych krajach. Koncentrował się na czterech poziomach:

- wprowadzenie zmian w środowisku przedszkolnym (Poziom 1),
- utrwalanie właściwych zachowań u dzieci (picie wody, zdrowe przekąski, aktywność fizyczna i przerwy w „siedzących” czynnościach) w przedszkolu (Poziom 2),
- wprowadzanie zajęć w formie zabawy realizowanych w klasie przez nauczycieli (np. bajki, eksperymenty, gry itp.), w których uczestniczy cała grupa (Poziom 3),
- zaangażowanie rodziców we wprowadzenie środowiskowych zmian i nowego stylu życia w domu (Poziom 4).

W projekcie wzięło udział ponad 300 przedszkoli i 7000 dzieci (w Polsce ponad 1400 dzieci) wraz z rodzicami i nauczycielami. Proces, wpływ, rezultaty i opłacalność programu edukacyjnego ToyBox oceniano za pomocą kwestionariuszy, pomiarów antropometrycznych dziecka (wzrost, waga, obwód talii) oraz poziomu aktywności fizycznej (krokومترze).

[tekst za: <http://www.toybox-study.eu/?q=pl/node/306>].

## Wybrane wyniki projektu:

- Zidentyfikowane niższe niż pożądane wskaźniki i czas trwania praktyk karmienia piersią powinny skłonić do wzmożonych wysiłków na rzecz skutecznej promocji, ochrony i wspierania karmienia piersią w całej Europie, w szczególności w regionach o niskim wskaźniku karmienia piersią.
- Dzieci rodziców posiadających wyższe wykształcenie i szerszą wiedzę żywieniową w zakresie zaleceń dotyczących przekąsek spożywały więcej zdrowych przekąsek i mniej niezdrowych przekąsek.
- Interwencja ToyBox znacząco zwiększyła dostępność wody podczas posiłków, spożycie wody przez rodziców, zachęcanie dzieci do picia wody przez rodziców oraz wiedzę rodziców na temat zaleceń dotyczących wody. W modelu mediatorów wszystkie czynniki były niezależnie związane ze spożyciem wody przez przedszkolaki i pośredniczyły w oddziaływaniu interwencji na spożycie wody przez przedszkolaki.
- Dzieci w wieku przedszkolnym o niższym SES częściej miały do czynienia z niższym poziomem korzystnych i wyższym poziomem niekorzystnych praktyk rodzicielskich, co może prowadzić do częstszego spożywania większej ilości słodzonych napojów i rzadszego picia czystej wody.
- Wśród dzieci w wieku przedszkolnym matki z niższym statusem socjo-ekonomicznym były mniej skłonne do zapewnienia dzieciom dobrej jakości diety.
- We wszystkich krajach dużo czasu spędzano siedząc – najwięcej w Polsce (104,9 min/dzień w dni powszednie), a najmniej w Hiszpanii (60,4 min/dzień w dni powszednie). Najniższe zaś spożycie wody i najwyższe napojów słodzonych cukrem odnotowano u przedszkolaków belgijskich, niemieckich i polskich.

## Piśmiennictwo

Usheva N, Lateva M, Galcheva S, Koletzko BV, Cardon G, De Craemer M, Androutsos O, **Kotowska A, Socha P**, Moreno LA, Manios Y, Iotova V. On Behalf Of The ToyBox-Study Group. Breastfeeding and Overweight in European Preschoolers: The ToyBox Study. *Nutrients* 2021; 13: 2880.

Gibson EL, Androutsos O, Moreno L, Flores-Barrantes P, **Socha P**, Iotova V, Cardon G, De Bourdeaudhuij I, Koletzko B, Skripkauskaitė S, Manios Y. On Behalf Of The Toybox-Study Group. Influences of Parental Snacking-Related Attitudes, Behaviours and Nutritional Knowledge on Young Children's Healthy and Unhealthy Snacking: The ToyBox Study. *Nutrients* 2020; 12: 432.

Lambrinou CP, van Stralen MM, Androutsos O, Moreno LA, Iotova V, **Socha P**, Koletzko B, De Bourdeaudhuij I, Manios Y. Mediators of the Effectiveness of an Intervention Promoting Water Consumption in Preschool Children: The ToyBox Study. *J Sch Health* 2018; 88: 877-885.

Pinket AS, De Craemer M, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Cardon G, Androutsos O, Koletzko B, Moreno LA, **Socha P**, Iotova V, Manios Y, Van Lippevelde W. Can Parenting Practices Explain the Differences in Beverage Intake According to Socio-Economic Status: The Toybox-Study. *Nutrients* 2016; 23: 591.

Pinket AS, De Craemer M, Huybrechts I, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Cardon G, Androutsos O, Koletzko B, Moreno L, **Socha P**, Iotova V, Manios Y, Van Lippevelde W. Diet quality in European pre-schoolers: evaluation based on diet quality indices and association with gender, socio-economic status and overweight, the ToyBox-study. *Public Health Nutr* 2016; 19: 2441-50.

De Craemer M, Lateva M, Iotova V, De Decker E, Verloigne M, De Bourdeaudhuij I, Androutsos O, **Socha P, Kulaga Z**, Moreno L, Koletzko B, Manios Y, Cardon G. ToyBox-study group. Differences in energy balance-related behaviours in European preschool children: the ToyBox-study. *PLoS One* 2015; 18; 10: e0118303.

## Program Szwajcarski

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” uczestniczył w latach 2013–2016 w realizacji ogólnopolskiego projektu pn. „Zapobieganie nadwadze i otyłości oraz chorobom przewlekłym poprzez edukację społeczeństwa w zakresie żywienia i aktywności fizycznej” w zakresie zadania skierowanego do kobiet w ciąży i matek karmiących pn. „Wdrożenie zasad prawidłowego żywienia wśród kobiet w ciąży i matek karmiących i poszerzenie wiedzy o roli aktywności fizycznej dla zachowania zdrowia”. Projekt współfinansowała Szwajcaria w ramach Szwajcarskiego Programu Współpracy z nowymi krajami członkowskimi Unii Europejskiej.

W projekcie promocji zdrowego żywienia i aktywności fizycznej w ciąży, zaprojektowanym przez IPCZD, uczestniczyło ponad 12 000 kobiet w ciąży w ponad 50 placówkach medycznych na terenie całego kraju. W ramach uczestnictwa kobiety otrzymywały porady dotyczące prawidłowego żywienia i aktywności fizycznej w ciąży oraz w okresie karmienia. Przekazywano również materiały edukacyjne w postaci broszur, kalendarza i ulotek. Z uczestniczkami programu komunikowano się również za pomocą strony internetowej.

Piśmiennictwo

**Kułaga Z, Grajda A, Góźdź M, Wojtyło M, Gurzkowska B.** Wdrożenie zasad prawidłowego żywienia wśród kobiet w ciąży i matek karmiących i poszerzenie wiedzy o roli aktywności fizycznej. W: M. Jarosz, red. Zapobieganie nadwadze i otyłości oraz chorobom przewlekłym poprzez edukację społeczeństwa w zakresie żywienia i aktywności fizycznej. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia; 2017.

### 5.4. Zintegrowany program leczenia otyłości

Doświadczenia naukowe i kliniczne pozwoliły na stworzenie zintegrowanego, autorskiego programu leczenia otyłości, który podlega nadal ocenie skuteczności. Podstawą jest współpraca różnych klinik i zakładów IPCZD – diabetologów, gastroenterologów, Zakładu Rehabilitacji, nefrologów, chirurgów, dietetyków, psychologów, pracowni antropometrycznej, diagnostów laboratoryjnych itp.

#### Zachowawcze leczenie otyłości w ramach Programu Leczenia Otyłości

Cały czas podstawowym wyzwaniem jest skuteczne, holistyczne leczenie otyłości przed rozwinięciem się powikłań narządowych. Od kwietnia 2021 r. IPCZD realizuje opiekę wielospecjalistyczną dla pacjentów z otyłością zwaną Programem Leczenia Otyłości (PLO), w którym stosuje się wielokierunkowy nacisk na różne aspekty problemu nadmiernej masy ciała. Dlatego podczas opieki w PLO pacjenci mają każdorazowo, oprócz nadzoru lekarskiego i dietetycznego, również opiekę psychologiczną i fizjoterapeutyczną.

#### Kwalifikacja do PLO:

- pacjenci  $\geq 10$  r.ż. z BMI  $> 30$  lub centyl BMI  $\geq 99$ ,
- brak chorób istotnie ograniczających możliwość logicznej komunikacji.

#### Założenia PLO:

- 6 cyklicznych spotkań co 3–4 tygodnie,
- wszystkie potrzebne badania diagnostyczne i konsultacje podczas jednego dnia,
- opieka wielospecjalistyczna obejmująca każdorazowo konsultacje: lekarza, dietetyka, psychologa i fizjoterapeuty,

- każdorazowa ocena parametrów antropometrycznych i analiza składu ciała za pomocą bioimpedancji,
- dodatkowa zaplanowana ocena lekarza rehabilitacji, ocena narządów podczas ultrasonografii jamy brzusznej i tarczycy, ocena włóknienia i stłuszczenia wątroby w elastografii dynamicznej metodą FibroScan,
- panel badań laboratoryjnych z krwi i moczu umożliwiający wstępną ocenę powikłań nadmiernej masy ciała,
- możliwość rozszerzenia opieki o dodatkowe konsultacje lekarskie: hipertensjolog/nefrolog, endokrynolog, chirurg – wszystko wykonywane w ramach jednodniowego pobytu pacjenta.

### 5.5. Bariatryczne leczenie otyłości

Leczenie bariatryczne stanowi technikę innowacyjną, wdrożeniową w leczeniu otyłości u dzieci i jest elementem wielodyscyplinarnej opieki. Stosowane są techniki chirurgiczne oraz endoskopowe zakładanie balonów żołądkowych.

#### Chirurgia bariatryczna

Chirurgia bariatryczna, jeszcze do niedawna zarezerwowana była wyłącznie dla osób dorosłych. Zmiany społeczno-epidemiologiczne i wynikające stąd przesunięcie granicy wieku występowania patologicznej otyłości poniżej 18 r.ż. spowodowały, że coraz częściej leczenie chirurgiczne otyłości rozpoczyna się w 15–16 r.ż., a nawet jeszcze wcześniej. Dlatego w ramach programu leczenia otyłości u dzieci działającego w IPCZD jedną z opcji leczenia już od kilku lat coraz większą rolę odgrywa chirurgia bariatryczna wraz z określonymi procedurami kwalifikacji i przygotowania do tego sposobu leczenia chirurgicznego.

Otyłość jest chorobą przewlekłą, powodującą pogorszenie jakości życia i jego skrócenie. Wiąże się ona z występowaniem u pacjentów pediatrycznych wielu chorób towarzyszących, takich jak insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, refluks żołądkowo-przłykowy czy obturacyjne bezdechy nocne. Może być przyczyną depresji u dzieci i nastolatków. W pacjentów dorosłych z otyłością często dochodzi m.in. do rozwoju cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, częstszego występowania niektórych chorób nowotworowych.

Leczenie zachowawcze polega na ograniczeniu ilości przyjmowanych kalorii, wykonywaniu ćwiczeń fizycznych, zmianie nawyków oraz farmakoterapii. Zmiana stylu życia powoduje utratę ok. 5–10 % wyjściowej masy ciała. Jednak ponad 90% pacjentów w ciągu 1–2 lat wraca do pierwotnej masy ciała.

Ponieważ u osób z patologiczną otyłością jedynym skutecznym sposobem pozwalającym uzyskać trwały efekt obniżenia masy ciała jest leczenie operacyjne, w 2013 r. w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów rozpoczęliśmy Program Chirurgicznego Leczenia Otyłości u Dzieci. Dodatkowo wykonanie operacji bariatrycznej u pacjentów pediatrycznych skraca czas działania niekorzystnych czynników spowodowanych otyłością i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób współtowarzyszących.

Kryteriami kwalifikującymi do leczenia otyłości u dzieci, które przyjęliśmy w Programie, są:

1. Otyłość III stopnia bez chorób towarzyszących, u których leczenie bariatryczne nie stanowi nadmiernego ryzyka.  
Otyłość III stopnia u pacjentów pediatrycznych jest definiowana jako BMI powyżej 140% 95 percentyla, u pacjentów dorosłych BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

2. Otyłość II stopnia i przynajmniej jedna z chorób towarzyszących: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, obturacyjne bezdechy nocne, zespół hipowentylacji otyłych, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, rzekomy guz mózgu (ang. *pseudotumor cerebri*), refluks żołądkowo-przełykowy, astma, choroby stawów. Leczenie operacyjne wskazane jest również u osób, u których otyłość powoduje znaczne pogorszenie jakości życia.
- Otyłość II stopnia u pacjentów pediatrycznych definiowana jako BMI >120% 95 percentyla, u pacjentów dorosłych BMI >35 kg/m<sup>2</sup>.

Nieokreślona jest dokładnie dolna granica wieku pacjentów pediatrycznych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z powodu otyłości. Wątpliwości są związane z możliwością podjęcia świadomej decyzji o leczeniu operacyjnym przez pacjenta oraz zaburzeniami wchłaniania mikroelementów u pacjentów po operacjach bariatrycznych. W Polsce pacjent, który ukończył 16 r.ż. musi przed leczeniem operacyjnym wyrazić zgodę na leczenie. Pacjenci kwalifikowani do leczenia operacyjnego powinni mieć zakończony wzrost kostny.

Operacją z wyboru w ośrodku autorów jest rękawkowa resekcja żołądka (ang. *sleeve gastrectomy*; SG) wykonywana laparoskopowo, ponieważ nie zmienia ona anatomii przewodu pokarmowego oraz powoduje najmniejsze zaburzenia metaboliczne. Jest to operacja restrykcyjna zmniejszająca objętość żołądka z ok. 1000 ml do ok. 100 ml. Zachowanie antrum żołądka i odźwiernika pozwala na sprawne opróżnianie żołądka i zmniejsza objawy zespołu poposiłkowego (ang. *dumping syndrome*). Operacja SG ma również efekt hormonalny (spadek stężenia greliny produkowanej w dnie żołądka), co prowadzi do zmniejszenia łaknienia po operacji, oraz efekt behawioralny, ponieważ u pacjentów po leczeniu operacyjnym konieczna jest zmiana nawyków żywieniowych.

Przeciwwskazaniami do operacji SG jest masywny wsteczny odpływ żołądkowo-przełykowy oraz przelyk Barretta.

Żeby zwiększyć szansę na powodzenie leczenia oraz zapewnić jego maksymalne bezpieczeństwo, kandydaci do leczenia operacyjnego wymagają wnikliwej oceny przez wielodyscyplinarny zespół. Przed operacją konieczne są ocena jakości życia oraz rozpoznanie bądź wykluczenie chorób towarzyszących otyłości, takich jak:

- nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia metaboliczne, jak np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia,
- obturacyjne bezdechy nocne,
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby,
- choroby stawów,
- refluks żołądkowo-przełykowy.

Rozpoznanie chorób towarzyszących oraz ich leczenie przed operacją zmniejsza ryzyko powikłań w okresie okołoperacyjnym zarówno chirurgicznych, jak i związanych ze znieczuleniem pacjenta.

Przed operacją konieczna jest wnikliwa ocena psychologiczna i dietetyczna.

Rolą chirurga jest szczegółowe poinformowanie pacjenta i tego, na czym polega leczenie operacyjne, jakie są możliwe powikłania wczesne i późne oraz jak wyglądają zalecenia pooperacyjne. Przed leczeniem operacyjnym wszyscy pacjenci mają wykonywane USG jamy brzusznej, gastrokopię oraz seriogram górnego odcinka przewodu pokarmowego.

W trakcie procesu kwalifikacji do leczenia operacyjnego pacjent musi wykazać się współpracą z zespołem leczącym oraz stosowaniem się do zaleceń. Pozwala to uniknąć powikłań w okresie pooperacyjnym i poprawia wyniki leczenia.

## Wyniki leczenia IPCZD

Od czasu rozpoczęcia programu w 2013 r. do teraz w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów operowanych było 25 pacjentów. Najczęstszymi chorobami towarzyszącymi były: insulinooporność występująca u 70% pacjentów, stłuszczenie wątroby u ponad 50% oraz nadciśnienie tętnicze u 30% dzieci. U wszystkich pacjentów wykonano rękawkową resekcję żołądka laparoskopowo. Resekcje żołądka rozpoczynano 6 cm od odźwiernika, na sondzie szynującej 36 Fr. U żadnego z pacjentów nie obserwowano nieszczelności z linii zespolenia. U ponad 90% pacjentów obserwowano trwały efekt obniżenia masy ciała. Wyniki są aktualnie opracowywane w celu publikacji.

## Balony żołądkowe (BIB) w leczeniu otyłości olbrzymiej u nastolatków – doświadczenia IPCZD

Balony żołądkowe wykorzystywane są w IPCZD w leczeniu otyłości od 2015 r. jako element 12-miesięcznego programu leczenia otyłości u nastolatków z BMI >30. Program skierowany jest do całej rodziny dziecka otyłego i opiera się na współpracy pomiędzy zespołem leczącym a opiekunami dziecka. Program ma prowadzić do zmiany stylu życia i podjęcia zachowań umożliwiających obniżenie masy ciała. Jednym z elementów programu jest wspomaganie redukcji masy ciała implantacją balona żołądkowego redukującego łaknienie (metoda nieinwazyjna, odwracalna).

Głównymi celami programu są:

- obniżenie BMI o minimum 10% wartości wyjściowej w okresie pierwszego roku,
- uzyskanie trwałej zmiany sposobu żywienia oraz aktywności fizycznej pozwalające na dalsze obniżanie BMI lub co najmniej utrzymanie BMI <30,
- zwiększenie poczucia własnej wartości oraz umiejętności osobistych ułatwiających kontrolowanie masy ciała i prowadzenie prozdrowotnego stylu życia, dzięki wielospecjalistycznej opiece zespołu (psycholog, dietetyk, fizjoterapeuta, rehabilitanci, diabetolog, gastroenterolog).

BIB-y zostały zaakceptowane przez FDA początkowo u dorosłych jako jedna z dwóch metod endoskopowych (obok aspiracji treści żołądkowej za pomocą PEG). Doświadczenia zdobyte dotychczas w IPCZD oraz dane z piśmiennictwa wskazują, że dzieci również mogą być leczone za pomocą implantacji balonów żołądkowych. Metoda jest bezpieczna i w pełni odwracalna.

Przed oraz na początku wprowadzania tej metody w IPCZD opublikowano kilka prac opisujących wyniki leczenia balonem bariatrycznym u dzieci. De Peppo i wsp. opisali grupę 309 dzieci z zespołem Pradera-Williego, u których leczenie balonem bariatrycznym stosowano przez 8 miesięcy, a u kilkorga dzieci terapię powtarzano. Autorzy uznali, że metoda jest skuteczna u dzieci, szczególnie jeśli zastosowano ją wcześniej. Ta sama grupa autorów zastosowała zmodyfikowane balony, które nie wymagają zakładania endoskopowego, a mogą być połknięte przez pacjenta i wypełnione dopiero, gdy znajdą się w żołądku. Metodę zastosowano u 17 dzieci, stwierdzając znaczącą redukcję masy ciała przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Podobne doświadczenia w grupie 10 dzieci opisali Nobili i wsp. Fittipaldi i wsp. retrospektywnie opisali grupę 27 dzieci leczonych za pomocą balona bariatrycznego, uznając, że metoda może być opcją terapeutyczną dla dzieci otyłych.

Dotychczas w IPCZD balon bariatryczny zastosowano u 74 dzieci w wieku 9–17 lat, w tym u trzech pacjentów dwukrotnie. Masa ciała w momencie wprowadzenia balonu wynosiła 92–196 kg, a BMI 31,5–56,2. Nasze doświadczenia wskazują, że balon bariatryczny może być bezpiecznie stosowany u dzieci i pomaga

redukować masę ciała. Nie powinien być jednak stosowany jako metoda izolowana, konieczna jest stała i bliska współpraca z dietetykiem, psychologiem, fizjoterapeutą, lekarzami wielu specjalności.

## 5.6. Nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” jest wiodącą krajową i europejską jednostką badawczą w zakresie prac dotyczących nadciśnienia tętniczego dzieci i młodzieży, zarówno wtórnego, jak i pierwotnego.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (NTP) jest dominującą postacią nadciśnienia tętniczego u młodzieży. Zaburzony skład ciała, m.in. zwiększone odkładanie trzewnej tkanki tłuszczowej, przyspieszone dojrzewanie biologiczne, zaburzenia metaboliczne typowe dla zespołu metabolicznego (ZM) oraz wzmożony napęd adrenergiczny stanowią typowy fenotyp kliniczno-laboratoryjny nadciśnienia pierwotnego. ZM obserwuje się u 15–20% nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym. Cechy te są również typowe dla nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością.

Zaburzenia metaboliczne i ZM są ściśle związane zarówno z nasileniem nadciśnienia tętniczego, jak i ryzykiem nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego (ang. *hypertension mediated organ damage*; HMOD). Jednak mimo że zwiększony wskaźnik masy ciała jest głównym wyznacznikiem ciśnienia krwi w populacji, nie każdy nastolatek z nadciśnieniem tętniczym jest otyły i nie każdy otyły pacjent ma nadciśnienie lub zaburzenia metaboliczne typowe dla ZM. Tak więc opracowano koncepcje otyłości zdrowej metabolicznie, prawidłowej masy ciała z zaburzeniami metabolicznymi i metabolicznie niezdrowe fenotypy otyłości. Ryzyko nadciśnienia i HMOD wzrasta wraz z ekspozycją na metaboliczne czynniki ryzyka, które są determinowane przez zaburzony skład ciała i otyłość trzewną. Z uwagi na fakt, że zarówno nadciśnienie pierwotne, jak i związane z otyłością mają podobną patogenezę, zasady leczenia są podobne i skupiają się nie tylko na obniżeniu ciśnienia krwi, ale również na normalizacji zaburzeń metabolicznych i składu ciała (tkanka tłuszczowa).

Prace badawcze związków nadciśnienia tętniczego pierwotnego z HMOD oraz zaburzeniami układowymi owocowały szeregiem doniesień:

- W serii prac publikowanych od 2004 r. wykazaliśmy obecność HMOD już na pierwszych etapach nadciśnienia tętniczego pierwotnego u 40% pacjentów. Poza stwierdzeniem klasycznych cech HMOD, wykazaliśmy, że dzieci z nadciśnieniem pierwotnym wykazują oznaki przebudowy mikrokrażenia ze zmniejszeniem grubości warstwy nerwowej siatkówki. Te powikłania korelowały z nadciśnieniową przebudową makrokrażenia wyrażającą się zwiększoną grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej oraz podwyższonym ośrodkowym skurczowym ciśnieniem krwi.
- W latach 2002–2010 zespół Kliniki Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego opracował metodologię oceny kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna tętnic szyjnych (ang. *carotid intima-media thickness*; cIMT). Badania te wykonane w ramach grantu UE (ESCAPE Trial – Working Group 4; kierownik prof. Mieczysław Litwin) były podstawą do opracowania norm cIMT dla dzieci i nastolatków w wieku 6–20 lat. Kontynuacją tych prac jest aktualnie prowadzony projekt UE HyperChildNet (kierownik Empar Lurbe), którego Grupa Robocza 3 (WG3; kierownik M. Litwin) zajmuje się całościowym opisem HMOD u dzieci i młodzieży z NTP.
- W publikowanych od 2004 r. pracach zespół Kliniki opisał występowanie ZM u dzieci z NTP, główne korelaty uszkodzenia narządowego z zaburzeniami metabolicznymi oraz efekty leczenia przeciwnadciśnieniowego.

- W pracach dotyczących aktywacji adrenergicznej wyrażonej jako zaburzenie rytmów dobowych ciśnienia tętniczego wykazaliśmy związek między aktywacją współczulną a otyłością trzewną i HMOD oraz regresją HMOD związaną ze zmniejszeniem ilości tłuszczu trzewnego ocenianej metodą magnetycznego rezonansu magnetycznego.
- W latach 2014–2022 zespół Kliniki Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego w ramach grantu NCN opublikował szereg prac z zakresu immunologii NTP. Głównie wyniki tych prac to wykazanie aktywacji nieswoistej, pierwotnej odpowiedzi immunologicznej u dzieci z NTP, wykazanie dominacji starszych, dojrzałych form limfocytów CD8+, zwiększenie liczby dojrzałych form limfocytów T u dzieci z NTP oraz aktywacji komórek dendrytycznych. Dodatkowo wykazaliśmy, że dzieci i nastolatki z NTP prezentują cechy przyspieszonego dojrzewania biologicznego wyrażające się bardziej zaawansowanym wiekiem kostnym w porównaniu z dziećmi i nastolatkami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Są to dotychczas (2022 r.) jedyne prace dotyczące dzieci i nastolatków z nadciśnieniem pierwotnym.
- W latach 2018–2021 zespół Kliniki opublikował wyniki badań nastolatków z izolowanym nadciśnieniem skurczowym i ocenił ryzyko postępu do utrwalonego nadciśnienia tętniczego. Wyniki tych badań zostały uwzględnione w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Są to dotychczas (2022 r.) jedyne prace pediatryczne dotyczące tego problemu.
- Przedstawiciele zespołu są współautorami zaleceń pediatrycznych European Society of Hypertension.
- Na podstawie wyników badań własnych oraz analizy dotychczas publikowanych prac, w latach 2014–2022 przedstawiliśmy hipotezę wcześniejszego dojrzewania biologicznego u dzieci i nastolatków z NTP.

#### Piśmiennictwo

Kubiszewska I, Gackowska L, **Obrycki Ł**, **Wierzbicka A**, Helmin-Basa A, **Kułaga Z**, Wiese-Szadkowska M, **Michałkiewicz J**, **Litwin M**. Distribution and maturation state of peripheral blood dendritic cells in children with primary hypertension. *Hypertens Res* 2022; 45: 401-413.

**Rogowska A**, **Obrycki Ł**, **Kułaga Z**, **Kowalewska C**, **Litwin M**. Remodeling of Retinal Microcirculation Is Associated With Subclinical Arterial Injury in Hypertensive Children. *Hypertension* 2021; 77: 1203-1211.

**Litwin M**, **Kułaga Z**. Obesity, metabolic syndrome and primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(4): 825-837.

**Obrycki Ł**, Feber J, Derezinski T, Lewandowska W, **Kułaga Z**, **Litwin M**. Hemodynamic Patterns and Target Organ Damage in Adolescents With Ambulatory Prehypertension. *Hypertension* 2020; 75: 826-834.

Gackowska L, **Michałkiewicz J**, **Niemirska A**, Helmin-Basa A, Kłosowski M, Kubiszewska I, **Obrycki Ł**, **Szalecki M**, **Wierzbicka A**, **Kułaga Z**, Wiese M, **Litwin M**. Loss of CD31 receptor in CD4+ and CD8+ T-cell subsets in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* 2018; 36: 2148-2156.

**Pludowski P**, **Litwin M**, **Niemirska A**, **Jaworski M**, **Sładowska J**, **Kryskiewicz E**, **Karczmarewicz E**, **Neuhoff-Murawska J**, **Wierzbicka A**, **Lorenc RS**. Accelerated skeletal maturation in children with primary hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 1234-9.

Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, **Litwin M**, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A, 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *AJ Hypertens* 2016 Oct; 34(10): 1887-92.



Lurbe E, Litwin M, Pall D, Seeman T, Stabouli S, Webb NJA, Wühl E. Working Group of the 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Hypertens*. Insights and implications of new blood pressure guidelines in children and adolescents 2018 Jul; 36(7): 1456-1459.

Litwin M, Sladowska J, Antoniewicz J, Niemirska A, Wierzbicka A, Daszkowska J, Wawer ZT, Janas R, Grenda R. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2007 Aug; 20(8): 875-82.

Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, Wawer ZT, Grenda R. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006 Jun; 21(6): 811-9.

Litwin M, Trelewicz J, Wawer ZT, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszy P, Grenda R. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004 Jul; 19(7): 767-74.

Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, Wisniewski A, Feber J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010 Dec; 25(12): 2489-99.

Gackowska L, Michalkiewicz J, Helmin-Basa A, Kłosowski M, Niemirska A, Obrycki L, Kubiszewska I, Wierzbicka A, Litwin M. Regulatory T-cell subset distribution in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* 2020 Apr; 38(4): 692-700.

Gackowska L, Michalkiewicz J, Niemirska A, Helmin-Basa A, Kłosowski M, Kubiszewska I, Obrycki L, Szalecki M, Wierzbicka A, Kułaga Z, Wiese M, Litwin M. Loss of CD31 receptor in CD4+ and CD8+ T-cell subsets in children with primary hypertension is associated with hypertension severity and hypertensive target organ damage. *J Hypertens* 2018 Nov; 36(11): 2148-2156.

Litwin M, Michalkiewicz J, Trojanek J, Niemirska A, Wierzbicka A, Szalecki M. Altered genes profile of renin-angiotensin system, immune system, and adipokines receptors in leukocytes of children with primary hypertension. *Hypertension* 2013 Feb; 61(2): 431-6.

Gackowska L, Litwin M, Trojanek J, Eljaszewicz A, Kubiszewska I, Niemirska A, Wierzbicka A, Michalkiewicz J. Expression of Adiponectin Receptors on Peripheral Blood Leukocytes of Hypertensive Children Is Associated with the Severity of Hypertension. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 742646.

Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A, Kułaga Z, Michalkiewicz J. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. *J Hypertens* 2016 Sep; 34(9): 1815-22.

Litwin M, Obrycki L, Niemirska A, Sarnecki J, Kułaga Z. Central systolic blood pressure and central pulse pressure predict left ventricular hypertrophy in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2019 Apr; 34(4): 703-712.

Trojanek JB, Niemirska A, Grzywa R, Wierzbicka A, Obrycki L, Kułaga Z, Szalecki M, Michalkiewicz J, Litwin M. Leukocyte matrix metalloproteinase and tissue inhibitor gene expression patterns in children with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2020 May; 34(5): 355-363.

Litwin M, Feber J, Niemirska A, Michalkiewicz J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr Nephrol* 2016 Feb; 31(2): 185-94.

Niemirska A, Litwin M, Feber J, Jurkiewicz E. Blood pressure rhythmicity and visceral fat in children with hypertension. *Hypertension* 2013 Oct; 62(4): 782-8.

Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, Wisniewski A, Feber J. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010 Dec; 25(12): 2489-99.

Litwin M, Michalkiewicz J, Niemirska A, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A, Wawer ZT, Janas R. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010 Sep; 25(9): 1711-8.

**Litwin M**, Simonetti GD, **Niemirska A**, Ruzicka M, Wühl E, Schaefer F, Feber J. Altered cardiovascular rhythmicity in children with white coat and ambulatory hypertension. *Pediatr Res* 2010 Apr; 67(4): 419-23.

**Litwin M**, Feber J. Origins of Primary Hypertension in Children: Early Vascular or Biological Aging? *Hypertension* 2020 Nov; 76(5):1400-1409.

**Sarnecki J**, **Obrycki Ł**, Feber J, **Chelstowska S**, **Jurkiewicz E**, **Litwin M**. Isolated systolic hypertension is associated with increased left ventricular mass index and aortic stiffness in adolescents: a cardiac magnetic resonance study. *J Hypertens* 2022 May 1; 40(5): 985-995.

**Obrycki Ł**, Feber J, **Brzezińska G**, **Litwin M**. *Pediatr Nephrol*. Evolution of isolated systolic hypertension with normal central blood pressure in adolescents-prospective study 2021 Feb; 36(2): 361-371.

**Obrycki Ł**, Feber J, Derezinski T, Lewandowska W, **Kułaga Z**, **Litwin M**. Hemodynamic Patterns and Target Organ Damage in Adolescents With Ambulatory Prehypertension. *Hypertension* 2020 Mar; 75(3): 826-834.

**Obrycki Ł**, Feber J, **Brzezińska G**, **Litwin M**. Evolution of isolated systolic hypertension with normal central blood pressure in adolescents-prospective study. *Pediatr Nephrol* 2021 Feb; 36(2): 361-371.

## 6. NORMY I ZDROWIE PUBLICZNE

Zbigniew Kułaga, Łukasz Obrycki, Mieczysław Litwin, Barbara Piątosza

### 6.1. Normy rozwojowe - antropometryczne, obrazowe i laboratoryjne

W medycynie zestaw wartości, które profesjonalista medycyny (diagnosta laboratoryjny, pielęgniarka, lekarz) wykorzystuje do interpretacji wyników badań pacjenta, są określane zakresami referencyjnymi (zwane również normami). Wartości referencyjne dla danego testu opierają się na wynikach, które obserwuje się u 95% zdrowej populacji. Czasami pacjenci, których wyniki badań znajdują się poza wartościami referencyjnymi mogą być zdrowi, a niektórzy ci, których wyniki badań mieszczą się w wartościach referencyjnych, mogą mieć problem zdrowotny. Wartości referencyjne dla testu mogą być różne dla różnych grup osób (na przykład mężczyźni i kobiety).

Wartości referencyjne mają szczególne znaczenie w pediatrii, gdyż wiele ocenianych parametrów zmienia się z wiekiem. W tym przypadku zastosowanie mają siatki centylowe.

Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” od roku 2006 prowadzi prace nad aktualizacją siatek centylowych wzrastania dzieci i młodzieży, a także opracowaniem siatek centylowych innych parametrów mających zastosowanie w ocenie wzrastania, rozwoju i stanu zdrowia dziecka. W opracowaniu siatek centylowych zastosowano losowy dobór dzieci i młodzieży z populacji krajowej oraz metody statystyczne zgodne z aktualnym stanem wiedzy w dziedzinie konstrukcji zakresów referencyjnych: tj. metodę LMS, regresję wielomianową oraz regresję kwantylową.

#### Wysokość, masa ciała, BMI

Na podstawie pomiarów wysokości i masy ciała wykonanych u ponad 22 tysięcy losowo dobranych, zdrowych dzieci (projekty OLA i OLAF – patrz rozdział 5.1.) skonstruowano siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) dla wieku 3–18 lat. Tabele z wartościami centyli, z-score, oraz wartościami parametrów L, M i S (umożliwiające wyznaczenie z-score danego pomiaru) zostały opublikowane w artykułach o typie otwartego dostępu (open access). Siatki centylowe zostały opublikowane na stronie internetowej IPCZD oraz są upowszechnione w książeczkach zdrowia dziecka.

#### Ciężenie tętnicze

Na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych walidowanym aparatem oscylometrycznym u ponad 22 tysięcy losowo dobranych, zdrowych dzieci (projekty OLA i OLAF) skonstruowano zakresy referencyjne ciśnienia skurczowego, średniego i rozkurczowego dla dzieci w wieku 3–18 lat w zależności od płci, wieku i wysokości ciała. Siatki centylowe ciśnienia tętniczego są upowszechnione w Książeczkach Zdrowia Dziecka pozwalając na ocenę wykonanych w trakcie badań bilansowych pomiarów ciśnienia krwi u dzieci i młodzieży.

Poprzez stronę internetową Centrum Zdrowia Dziecka (<http://olaf.czd.pl/>) udostępniono kalkulator centyli wzrostu, masy ciała, BMI oraz ciśnienia tętniczego.

## Grubość fałdów skórno-tłuszczowych

Na podstawie pomiarów grubości fałdów skórno-tłuszczowych w trzech punktach: pod dolny kąt łopatki, bocznym brzucha oraz nad mięśniem trójgłowym, wykonanych w projekcie OLAF u 17 416 chłopców i dziewcząt w wieku 7–18 lat, skonstruowano siatki centylowe. Dzięki zastosowaniu metody LMS wyznaczono parametry pozwalające na obliczenie z-score wymienionych cech antropometrycznych. Siatki centylowe grubości fałdów skórno-tłuszczowych w dobie pandemii nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę rozkładu tkanki tłuszczowej w organizmie.

## Obwód talii i bioder

Na podstawie pomiarów talii i bioder wykonanych w projektach OLA i OLAF u ponad 22 tysięcy dzieci i młodzieży opracowano siatki centylowe obwodu talii i bioder. Są one narzędziem umożliwiającym szybką identyfikację osób z centralnym typem otyłości.

## Długość nerek

W latach 2018–2021 przeprowadzono badanie, którego celem było opracowanie ultrasonograficznych norm długości nerek u zdrowych dzieci i młodzieży. Badania wykonano łącznie u 1758 zdrowych ochotników w wieku 0–19 lat. Do badania włączono uczniów liceów, szkół podstawowych, gimnazjum i przedszkoli w Polsce. W najmłodszej grupie wiekowej (0–6 lat) badania były przeprowadzane także wśród pacjentów oddziałów pediatrycznych w Warszawie i Łodzi. Ponadto w projekcie uczestniczyły ośrodki zagraniczne w Wilnie i w Pradze. U wszystkich pacjentów poza badaniem ultrasonograficznym pomiaru długości nerek przeprowadzono pomiary antropometryczne, oznaczono także stężenie kreatyniny w surowicy krwi. To pierwsze normy długości nerek i siatki centylowe opracowane metodą LMS.

Badanie pozwoliło uzyskać wyniki, z których korzystają już 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 istotne 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](http://www.kidneylength.com).

## Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów/kreatynina (NGAL/kreatynina)

Lipokalina związana z żelatynazą granulocytów obojętnochłonnych (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) jest białkiem sekrecyjnym wydzielanym przez komórki układu odpornościowego, hepatocyty i komórki kanalików nerkowych w różnych stanach patologicznych. Niedokrwienie, stany zapalne i nowotwory stymulują ekspresję NGAL. Poziom NGAL w moczu jest biomarkerem wykorzystywanym we wczesnej diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek. We współpracy z Kliniką Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku oraz IPCZD opracowano zakresy referencyjne poziomu NGAL w moczu dla wieku 0,2–17,9 roku.

## Cytometria przepływowa w diagnostyce pierwotnych niedoborów odporności

Ocena podstawowych populacji limfocytów jest niezbędna w diagnostyce o monitorowaniu różnych wrodzonych i wtórnych zaburzeń odporności. W latach 2006-2009 we współpracy z Kliniką Immunologii przebadano 292 zdrowe osoby w wieku od 0–31 lat. Dzięki wykorzystaniu wielokolorowej cytometrii przepływowej z wykorzystaniem kulek odniesienia (tzw. Trucount beads) możliwe było przeprowadzenie badań w bardzo małej próbce krwi, bez konieczności izolowania limfocytów w gradiencie gęstości. Badano rozkład odsetkowy i liczby bezwzględne limfocytów T, B, NK oraz limfocytów T pomocniczych (T CD4+) i supresorowych (T CD8+) w II grupach wiekowych. Wykorzystując różnice w ekspresji izoform RO i RA molekuly CD45, możliwe było również wstępne opisanie dojrzewania limfocytów T w obwodowych tkankach limfatycznych. Opracowane wartości referencyjne dla limfocytów T, B, NK oraz limfocytów T pomocniczych (T CD4+) i supresorowych (T CD8+) są wykorzystywane powszechnie w Polsce, a dzięki bardzo małej ilości krwi niezbędnej do badania są szczególnie przydatne w diagnostyce najmłodszych pacjentów, u których podejrzewany jest pierwotny niedobór odporności.

Zaburzenia produkcji przeciwciał stanowią największą grupę pierwotnych niedoborów odporności. Wiąże się to często z zaburzeniami w dojrzewaniu limfocytów B w szpiku i/lub obwodowych tkankach limfatycznych. Wykorzystując materiał pobrany od osób zdrowych do badania podstawowych subpopulacji limfocytów, przebadano najważniejsze etapy dojrzewania limfocytów B w obwodowych tkankach limfatycznych. Opracowane normy są wykorzystywane w diagnostyce pierwotnych niedoborów odporności przebiegających z zaburzeniami produkcji przeciwciał zarówno w Polsce, jak i na świecie.

Agammaglobulinemia, której towarzyszy głęboki niedobór limfocytów B, może wskazywać na zaburzenie dojrzewania prekursorów tych komórek w szpiku kostnym. We współpracy z Kliniką Kardiochirurgii IPCZD oraz Klinikami Hematologii, Onkologii i Transplantacji Szpiku z Wrocławia i Hematologii Dziecięcej w Lublinie badano proces dojrzewania prekursorów limfocytów B w szpiku kostnym. Unikatowy materiał pobierano z mostka w trakcie sternotomii stanowiącej wstępny etap zabiegów kardiochirurgicznych lub wykorzystywano próbki materiału pobranego do transplantacji szpiku. Na podstawie wyników uzyskanych w próbkach pobranych od 59 pacjentów w wieku 14 dni do 16 lat opisano zmiany w procesie dojrzewania prekursorów i opracowano zakresy referencyjne dla poszczególnych stadiów rozwojowych i grup wiekowych. W okresie, gdy badania molekularne były w Polsce niedostępne, badania próbek szpiku pozwalały na określenie etapu zahamowania dojrzewania prekursorów limfocytów B i znaczne przyspieszenie procesu diagnostycznego u pacjentów z pierwotną agammaglobulinemią. Obecnie badania te wykorzystywane są częściej w diagnostyce chłoniaków/białaczek z linii limfocytów B.

Piśmiennictwo

**Obrycki L, Sarnecki J, Lichosik M, Sopińska M, Placzyńska M, Stańczyk M, Mirecka J, Wasilewska A, Michalski M, Lewandowska W, Dereziński T, Pac M, Szwarz N, Annusewicz K, Rekuta V, Ažukaitis K, Čekuolis A, Wierzbicka-Rucińska A, Jankauskiene A, Kalicki B, Jobs K, Tkaczyk M, Feber J, Litwin M.** Kidney length normative values in children aged 0–19 years – a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 1075-1085.

**Obrycki L, Sarnecki J, Lichosik M, Sopińska M, Placzyńska M, Stańczyk M, Mirecka J, Wasilewska A, Michalski M, Lewandowska W, Dereziński T, Pac M, Szwarz N, Annusewicz K, Rekuta V, Ażukaitis K, Čekuolis A, Wierzbicka-Rucińska A, Jankauskiene A, Kalicki B, Jobs K, Tkaczyk M, Feber J, Litwin M.** Kidney length normative values — new percentiles by age and body surface area in Central European children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. doi.org/10.1007/s00467-022-05667-2.

**Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, Steffen LM, Galcheva SV, Isabelle Herter-Aeberli I, Nawarycz T, Krzywińska-Wiewiorowska M, Khadilkar A, Schmidt MD, Neuhauser H, Schienkiewicz A, Kułaga Z, Kim HS, Stawińska-Witoszyńska B, Motlagh ME, Ruzita AT, Iotova VM, Grajda A, Ismail MN, Krzyżaniak A, Heshmat R, Stratev V, Rózdżyńska-Świątkowska A, Ardalan G, Qorbani M, Świąder-Leśniak A, Ostrowska-Nawarycz L, Yotov Y, Ekbote V, Khadilkar V, Venn AJ, Dwyer T, Zhao M, Magnussen CG, Bovet P.** International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:e1569-83.

**Grajda A, Kułaga Z, Gurdzowska B, Wojtyło M, Góźdz M, Litwin M.** Preschool children blood pressure percentiles by age and height. *J Hum Hypertens* 2017 Jun; 31(6): 400-408.

**Świąder-Leśniak A, Kułaga Z, Grajda A, Gurdzowska B, Góźdz M, Wojtyło M, Rózdżyńska-Świątkowska A, Litwin M.** Wartości referencyjne obwodu talii i bioder polskich dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat. *Standardy Medyczne Pediaatria* 2015; 12: 137-150.

**Piątosa B, Birbach B, Siewiera K, Ussowicz M, Kałwak K, Drabko K, Rękawek A, Tkaczyk K, Kurowski P.** Significant changes in the composition of the precursor B-cell compartment in children less than 2 years old. *Cytometry Part B – Clin. Cytometry* 2013; 84B(3): 179-186.

**Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Litwin M, Kułaga Z, Szumiński M.** Paediatric normative data for urine NGAL/creatinine ratio. *Acta Paediatr* 2013; 102: e269-72.

**Kułaga Z, Grajda A, Gurdzowska B, Góźdz M, Wojtyło M, Świąder A, Rózdżyńska-Świątkowska A, Litwin M.** Polish 2012 growth references for preschool children. *Eur J Pediatr* 2013; 172(6): 753-61.

**Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, Kułaga K, Gurdzowska B, Góźdz M, Pan H.** OLAF Study Group. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens* 2012; 30: 1942-54.

**Jaworski M, Kułaga Z, Płudowski P, Grajda A, Gurdzowska B, Napieralska E, Świąder A, Pan H, Litwin M.** Olaf Study Group. Population-based centile curves for triceps, subscapular, and abdominal skinfold thicknesses in Polish children and adolescents – the OLAF study. *Eur J Pediatr* 2012 Aug; 171: 1215-21.

**Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, Zajączkowska M, Zwolińska D, Krynicki T, Wasilewska A, Moczulska A, Morawiec-Knysak A, Barwicka K, Grajda A, Gurdzowska B, Napieralska E, Pan H.** Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 599-609.

**Piątosa B, Wolska-Kuśnierz, Siewiera K, Grzduk H, Gałkowska E, Bernatowska E.** Distribution of leukocyte and lymphocyte subsets in peripheral blood. Age related normal values for preliminary evaluation of the immune status in Polish children. *Central Eur. J Immunol* 2010; 35(3): 168-175.

**Piątosa B, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, Siewiera K, Gałkowska E, Bernatowska E.** B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78: 372-81.

## 6.2. Zdrowie publiczne

Zdrowie publiczne to nauka o ochronie i poprawie zdrowia ludzi i społeczności. Cele zdrowia publicznego są osiągnięte poprzez promowanie zdrowego stylu życia, badania nad zapobieganiem chorobom i urazom oraz wykrywanie, zapobieganie i reagowanie na choroby zakaźne. Ogólnie rzecz biorąc, zdrowie publiczne dotyczy ochrony zdrowia całych populacji. Populacje te mogą być tak małe jak lokalne sąsiedztwo lub tak duże jak cały kraj lub region świata (definicja za CDC Foundation).

Praktyka zdrowia publicznego jest realizowana w sekwencji czterech kroków:

- Na podstawie danych z systematycznego nadzoru (epidemiologicznego) zmierza się do określenia problemu zdrowotnego (co jest problemem i dla kogo) oraz oszacowania jego nasilenia.
- Następnie na podstawie prowadzonych badań i analiz identyfikuje się przyczyny problemu (czynniki szkodliwe) oraz czynniki ochronne (pomocne w przezwyciężeniu problemu).
- Kolejnym krokiem jest zaplanowanie interwencji (w tym przetestowanie w małej skali).
- Sekwencję podejścia zdrowia publicznego zamyka wdrożenie skutecznych działań na szerszą skalę, prowadząc jednocześnie, poprzez obserwacje i systematyczny nadzór, ocenę ich wpływu (skuteczności).

W praktyce zdrowia publicznego ważna jest zasada zapewnienia największej korzyści dla jak największej liczby osób.



Ryc. 1. Podejście zdrowia publicznego do rozwiązywania problemów zdrowotnych.

### Badania umieralności dzieci i młodzieży

Analiza zgonów ma istotne znaczenie dla oceny stanu zdrowia i potrzeb zdrowotnych populacji. W IPCZD od 2006 r. prowadzone są analizy przyczyn, nasilenia i trendów umieralności dzieci i młodzieży w Polsce. Prace prowadzono na podstawie baz danych indywidualnych, zanonimizowanych rekordów zgonów przekazanych IPCZD przez Główny Urząd Statystyczny. Badania te skutkowały licznymi publikacjami w czasopiśmie medycznych krajowych

i zagranicznych (IF). Analizy przedstawiały szereg czynników ryzyka zgonu dzieci i młodzieży jak również wskazywały na czynniki ochronne. Od roku 1999, w kolejnych latach, liczba zgonów wśród dzieci i młodzieży się zmniejszyła. Wśród dzieci w wieku 1–19 lat zgony dwukrotnie częściej występowały wśród chłopców (w porównaniu z dziewczętami). Współczynniki umieralności były wyższe w grupach wiekowych 1–4 lat oraz 15–19 lat w porównaniu z grupą wiekową 5–14 lat. Zgony chłopców wykazują wyraźną sezonowość, ze szczytem w okresie czerwca–sierpnia. W grupie dzieci w wieku 1–14 lat nasilenie umieralności z powodu zachorowań i wad wrodzonych było porównywalne z umieralnością z powodu przyczyn zewnętrznych, natomiast w grupie dzieci w wieku 15–19 lat nasilenie zgonów z powodu przyczyn zewnętrznych było ok. 3-krotnie wyższe w porównaniu ze zgonami z powodu zachorowań i wad wrodzonych. W grupie zgonów ze względu na przyczyny zewnętrzne najczęstszym ich powodem były wypadki (głównie komunikacyjne i utonięcia), a więc zgony, których można było uniknąć. Wśród nastolatków drugą pod względem częstości przyczyną zgonów były samobójstwa. Stwierdzono zmienność sezonową samobójstw – najniższą liczbę zgonów z tej przyczyny odnotowano w miesiącach lipiec–sierpień. Najczęstszym sposobem popełniania samobójstwa, zarówno wśród chłopców, jak i dziewcząt, było powieszenie. Chłopcy stanowili 85% wszystkich dokonanych samobójstw. W odniesieniu do samobójstw nasilenie współczynnika zgonów nie ma tendencji malejącej (tak jak w przypadku innych grup przyczyn), a w niektórych grupach cechuje się tendencją do wzrastania w kolejnych latach. Stwierdzono regionalne zróżnicowanie nasilenia samobójstw: najwyższa wartość współczynnika występowała w woj. dolnośląskim, a najniższa w świętokrzyskim.

Wykazano również istotne statycznie, większe w porównaniu z grupą dzieci i młodzieży miejskiej, ryzyko zgonu dzieci i młodzieży z terenów wiejskich w wypadkach komunikacyjnych, z powodu utonięcia oraz wad wrodzonych.

W ramach analiz porównano umieralność dzieci i młodzieży w Polsce z umieralnością w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

#### Piśmiennictwo

**Grajda A, Kułaga Z, Gurzkowska B, Góźdz M, Wojtyło M, Litwin M.** Trends in external causes of child and adolescent mortality in Poland, 1999–2012. *Int J Public Health* 2017; 62: 117-126.

**Kułaga Z, Litwin M, Wójcik P, Jakubowska-Winecka A, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Róźdzynska A.** Przyczyny i nasilenie zgonów dzieci wiejskich w latach 1999–2006 – porównanie z dziećmi miejskimi. *Medycyna Ogólna* 2010; 16: 63-75.

**Kułaga Z, Napieralska E, Gurzkowska B, Grajda A.** Tendencje zgonów dzieci i młodzieży z powodu samobójstw, zdarzeń o zamiarze nieokreślonym i zatruc w Polsce w latach 1999–2007. *Przegląd Epidemiologiczny* 2010; 64: 51-556.

**Grajda A, Kułaga Z, Wójcik P, Jakubowska-Winecka A, Napieralska E, Gurzkowska B.** Zmienne ekonomiczne a umieralność młodzieży z powodu samobójstw w Polsce w latach 1999–2006. *Standardy Medyczne Pediaatria* 2010; 7: 139-145.

**Kułaga Z, Litwin M, Wójcik P, Jakubowska-Winecka A, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Barwicka K, Róźdzynska A, Wiśniewski T.** Aktualne trendy zewnętrznych przyczyn zgonów dzieci i młodzieży w Polsce. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2009; 90: 332-341.



Grajda A, Kułaga Z, Wójcik P., Jakubowska-Winecka A, Gurzkowska B, Napieralska E. Regionalne zróżnicowanie umieralności młodzieży z powodu samobójstw w Polsce w latach 1999–2006. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2009; 90: 631-636.

Kułaga Z, Litwin M, Wójcik P, Gurzkowska B, Napieralska E, Grajda A, Barwicka K, Świąder A. Przyczyny zgonów dzieci i młodzieży w wieku 1–19 lat w Polsce w latach 1999–2006. *Standardy Medyczne Pediatria* 2009; 6: 990-1003.

## **Badania nad uwarunkowaniami niedowagi, nadwagi i otyłości dzieci i młodzieży**

Dane pozyskane przez IPCZD w projektach badawczych OLA, OLAF i ToyBox umożliwiły przeprowadzenie szeregu analiz uwarunkowań niedowagi, nadwagi i otyłości w populacji dzieci i młodzieży w Polsce.

Uwarunkowania niedowagi: częstość występowania niedowagi była wyższa wśród dzieci z małą masą urodzeniową oraz wśród dziewcząt. Częstość występowania niedowagi malała w regionach wraz ze wzrostem PKB na mieszkańca regionu. W analizie przeprowadzonej według poziomu wykształcenia: podstawowe – gimnazjalne, częstość występowania niedowagi zmniejszyła się wśród chłopców i wzrosła wśród dziewcząt. Uczniowie z niedowagą byli znacznie niżsi od pozostałych, a szczupłe dziewczęta rzadziej uczestniczyły w lekcjach wychowania fizycznego.

Nadwaga i otyłość wśród dzieci i młodzieży w Polsce są problemem zdrowotnym o dużym nasileniu w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej.

Częstość występowania nadwagi i otyłości wśród dzieci i młodzieży jest regionalnie zróżnicowana – najniższe częstości występują w województwach regionu południowo-wschodniego, a także występuje istotna różnica między obszarem wiejskim a miejskim.

Socjoekonomiczne uwarunkowania nadwagi i otyłości: wyższy, ale nie najwyższy, poziom dochodu na głowę członka rodziny wiązał się z wyższą masą ciała, BMI i obwodem talii. Masa ciała, BMI i obwód talii były istotnie odwrotnie proporcjonalne do liczby dzieci w rodzinie. Mniejsza liczba dzieci w rodzinie i wyższy, ale nie najwyższy poziom dochodów zwiększają prawdopodobieństwo nadwagi i otyłości. W przypadku dziewcząt prawdopodobieństwo otyłości malało wraz z wyższym wykształceniem ojców.

W badaniu ToyBox stwierdzono, że niedoszacowanie przez rodziców rzeczywistej wagi ich dzieci, nadwaga rodziców i nadwaga/otyłość matki przed ciążą były istotnie i niezależnie związane ze wzrostem percentyla BMI dzieci w modelowaniu wieloczynnikowym.

### **Piśmiennictwo**

Manios Y, Lambert KA, Karaglani E, Mavrogianni C, Moreno LA, lotova V, Świąder-Leśniak A, Koletzko B, Cardon G, Androutsos O, Moschonis G, Toy Box Study Group. Prospective BMI changes in preschool children are associated with parental characteristics and body weight perceptions: the ToyBox-study. *Public Health Nutr* 2022; 25: 1552-1562.

Gurzkowska B, Kułaga Z, Grajda A, Góźdz M, Wojtyło M, Litwin M. The relationship between selected socioeconomic factors and thinness among Polish school-aged children and adolescents. *European Journal of Pediatrics* 2017; 176: 797-806.

Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, Świąder A, Kułaga K, Góźdz M, Wojtyło M. The relationship between selected socioeconomic factors and basic anthropometric

parameters of school-aged children and adolescents in Poland. *European Journal of Pediatrics* 2014; 173: 45-52.

Grajda A, Kułaga Z, Gurzkowska B, Góźdz M, Wojtyło M, Litwin M. Masa ciała dzieci w wieku szkolnym i powiązanie jej z produktem krajowym brutto. *Developmental Period Medicine* 2017; 21: 79-185.

Grajda A, Kułaga Z, Gurzkowska B, Napieralska E, Litwin M. Różnice regionalne w występowaniu nadwagi, otyłości i niedoboru masy ciała wśród polskich dzieci i młodzieży. *Medycyna Wiekui Rozwojowego* 2011; 15: 258-265.

Gurzkowska B, Grajda A, Kułaga Z, Napieralska E, Litwin M. Rozkład kategorii wskaźnika masy ciała wśród polskich dzieci i młodzieży z terenów wiejskich i miejskich. *Medycyna Wiekui Rozwojowego* 2011; 15: 250-257.

## **Współpraca międzynarodowa w zdrowiu publicznym**

Podstawowe funkcje zdrowia publicznego są efektywnie realizowane w ramach współpracy międzynarodowej. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” należy do międzynarodowej grupy badawczej NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), która jest siecią naukowców zajmujących się zdrowiem na całym świecie. NCD-RisC dostarcza rygorystycznych i aktualnych danych na temat czynników ryzyka chorób niezakaźnych (ang. non-communicable diseases; NCD) dla 200 krajów i terytoriów. Grupa ściśle współpracuje ze Światową Organizacją Zdrowia (WHO), za pośrednictwem Centrum Współpracy WHO ds. Nadzoru i Epidemiologii NCD w Imperial College London. NCD-RisC gromadzi wysokiej jakości dane populacyjne przy użyciu zaawansowanych metod statystycznych, zaprojektowanych specjalnie do analizy czynników ryzyka NCD. NCD-RisC posiada obecnie dane z ponad 2545 badań populacyjnych ze 193 krajów od 1957 r., z prawie 129 milionami uczestników, u których zmierzono poziomy czynników ryzyka. Analiza danych umożliwiła sformułowanie wielu ważnych, z punktu widzenia zdrowia populacyjnego, konkluzji i obserwacji:

- Wśród 200 krajów, w ciągu ostatnich 100 lat, w rankingu wysokości ciała mężczyźni w Polsce przesunęli się z miejsca 71. na miejsce 34., a kobiety z miejsca 121. na miejsce 33.
- W ciągu ostatnich czterech dekad globalna częstość występowania niedowagi, znormalizowana według wieku, spadła z 13,8% do 8,8% u mężczyzn i z 14,6% do 9,7% u kobiet. Częstość występowania otyłości standaryzowana wiekiem wzrosła z 3,2% w 1975 r. do 10,8% w 2014 r. u mężczyzn i z 6,4% do 14,9% u kobiet.
- Zmiany w częstości występowania niedowagi i otyłości oraz w mniejszym stopniu otyłości olbrzymiej są w dużej mierze spowodowane przesunięciem rozkładu BMI, przy mniejszym udziale zmian kształtu rozkładu.
- W przeciwieństwie do dotychczas dominującego paradygmatu ponad 55% globalnego wzrostu średniego BMI w latach 1985–2017 – i ponad 80% w niektórych regionach o niskich i średnich dochodach – było spowodowane wzrostem BMI na obszarach wiejskich.
- W ciągu ostatnich czterech dekad najwyższe światowe wartości ciśnienia tętniczego przesunęły się z krajów o wysokich dochodach do krajów o niskich dochodach w Azji Południowej i Afryce Subsaharyjskiej, podczas gdy ciśnienie tętnicze utrzymuje się w niskich zakresach wartości w Europie Środkowej i Wschodniej.

## Piśmiennictwo

NCD Risk Factor Collaboration 1381 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Heterogeneous contributions of change in population distribution of body mass index to change in obesity and underweight. *eLife* 2021; 10: e60060.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398: 957-980.

NCD Risk Factor Collaboration 1465 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet* 2020; 396: 1511-1524.

NCD Risk Factor Collaboration 1155 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature* 2019; 569:260-264.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 872-883i.

NCD Risk Factor Collaboration 1040 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390: 2627-2642.

NCD Risk Factor Collaboration, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.

Di Cesare Mariachiara, NCD Risk Factor Collaboration 756 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *Lancet* 2016; 87: 1377-1396.

NCD Risk Factor Collaboration 756 collaborators, **Grajda A, Gurzkowska B, Kułaga Z, Litwin M.** A century of trends in adult human height. *eLife* 2016; 5:e13410.



## 7. INNE OSIĄGNIĘCIA

### 7.1. Żywnienie

Janusz Książyk, Piotr Socha

#### Domowe żywienie pozajelitowe

Domowe żywienie pozajelitowe u dzieci w Polsce i w Europie Środkowej wprowadzono w CZD w latach 80. ubiegłego stulecia. Byliśmy pionierami tej metody leczenia żywieniowego i braliśmy udział w tworzeniu zasad stosowania tej metody w skali światowej.

Piśmiennictwo

Książyk J. Domowe żywienie pozajelitowe u dzieci. Przegląd Pediatriczny 1997; 27: 41-42.

Książyk J, Łyszowska M, Kierkuś J, Bogucki K, Ratyńska A, Tondys B. Parents prepare home parenteral nutrition solutions for children in Poland. Clinical Nutrition 1998; 17, Supl. 1, s. 9.

Książyk J, Łyszowska M, Kierkuś J i wsp. Home parenteral nutrition in children: the Polish experience. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1999; 28: 152-156.

Friedman-Gruszczyńska J, Ossolińska M, Popińska K, Książyk J. Parenteral nutrition mixtures prepared at home by trained parents are as safe as pharmacy-made mixtures: a 3-y prospective study. Nutrition 2013; 29: 988-992.

Puntis JW, Hojsak I, Książyk J. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: organisational aspects. Clinical Nutrition 2018; 37: 2392-2400.

Hill S, Książyk J, Prell C, Tabbers M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. Clinical Nutrition 2018; 6: 2401-2408.

#### Leczenie żywieniowe noworodków

Nowoczesne zasady leczenia żywieniowego noworodków zostały po raz pierwszy w Polsce opracowane w IPCZD w początkach obecnego wieku, a obecnie znajdują swoje odzwierciedlenie w aktualnych zaleceniach.

Piśmiennictwo

Gawecka A, Książyk J. Propozycja standardu żywienia drogą przewodu pokarmowego noworodka urodzonego przedwcześnie i/lub z małą masą urodzeniową ciała. Pediatria Polska 2000; 75: 973-978.

Książyk J, Gawecka A. Propozycja standardu żywienia pozajelitowego noworodków urodzonych przedwcześnie i/lub z małą urodzeniową masą ciała. Pediatria Polska 2001; 76: 47-51.

Książyk J, Gruszfeld D. Leczenie żywieniowe noworodków. W: Zalecenia leczenia żywieniowego u dzieci 2021, Książyk J, red. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021.

#### System zlecania i rejestracji żywienia pozajelitowego Żywczyk

W IPCZD od początku obecnego stulecia wprowadzono komputerowy program zlecania i rejestracji żywienia pozajelitowego, a następnie na podstawie projektu realizowanego w ramach UE z 2010 r. „Wprowadzenie ogólnopolskiego systemu zlecania i rejestracji żywienia pozajelitowego u dzieci Żywczyk”, program ten czekał się aplikacji w kilkunastu ośrodkach w Polsce. Jest także dostępna wersja programu dla noworodków uwzględniająca podaż pokarmu drogą przewodu pokarmowego.

### **Żywienie w przewlekłej cholestazie**

Żywienie w przewlekłej cholestazie jest szczególnym zagadnieniem, którym zajmują się ośrodki specjalistyczne prowadzące pacjentów z rzadkimi chorobami cholestatycznymi. IPCZD należy do wąskiej grupy ośrodków na świecie z istotnym wkładem naukowym w tej dziedzinie. Należy jednak podkreślić ograniczoną wartość metodologiczną większości dotychczas opublikowanych badań. Z tego powodu grupa ekspertów europejskich (z udziałem IPCZD), opracowując kilka lat temu stanowisko w sprawie żywienia niemowląt z cholestazą, podkreślała ograniczoną wartość dowodów naukowych i znaczenie publikowanego doświadczenia ośrodków. Stanowisko to z niewielkimi zmianami aktualizowano w 2019 r. jako stanowisko NASPGHAN i ESPGHAN (amerykańsko-europejskie).

Szczególną rolą IPCZD było udokumentowanie niedoboru kwasu dokozaheksaenowego i arachidonowego długołańcuchowych kwasów tłuszczowych wielonienasyconych oraz wskazanie związku ze stopniem nasilenia cholestazy. Wykazaliśmy ponadto, że wzbogacenie mieszanek dla niemowląt w kwas dokozaheksaenowy prowadzi do poprawy zaopatrzenia organizmu w ten składnik tłuszczowy. Kilka publikacji zostało poświęconych niedoborom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Ze względu na potencjalną toksyczność witaminy A sprawdzaliśmy skuteczność wyrównywania jej niedoboru przy pomocy suplementacji  $\beta$ -karotenu jako prekursora. Udokumentowaliśmy po raz pierwszy niedobory  $\beta$ -karotenu u dzieci z cholestazą oraz wykazaliśmy, że zaburzenia wchłaniania w cholestazie są na tyle duże, że suplementacja nawet dużymi dawkami jest nieskuteczna. Niedobór witaminy E jest szczególnym wyzwaniem klinicznym, gdyż nie podlega korekcji przy pomocy dostępnych preparatów lipidowych. W celu skutecznego wyrównania niedoboru witaminy E w cholestazie opracowano specjalną formułą witaminy E dyspergowanej w wodzie. Pierwsze efekty stosowania takiego preparatu zostały przedstawione przez Sokola i wsp. u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi w przebiegu cholestazy. Preparat ten, określany skrótem TPGS (ang. d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), jest estrem witaminy E połączonym z cząsteczką glikolu polietylenowego 1000, który umożliwia tworzenie miceli bez udziału kwasów żółciowych. Nasz ośrodek również ocenił skuteczność suplementacji TPGS, pokazując szybki wzrost stężenia witaminy E w surowicy (po 1 miesiącu), jednak wzrostowi stężenia  $\alpha$ -tokoferolu nie towarzyszył spadek nasilenia procesów utleniania lipidów ani poprawa zaopatrzenia w wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

Osobnym zagadnieniem jest zapobieganie i leczenie cholestazy u chorych przewlekłe żywionych pozajelitowo. Żywienie pozajelitowe uratowało miliony chorych, jednak stosowane od lat 60. ubiegłego stulecia emulsje tłuszczowe oparte na lipidach sojowych oprócz swojego dobroczynnego działania związane były z występowaniem cholestazy, początkowo nazywanej „cholestazą zależną od żywienia pozajelitowego”. Ta nazwa ewoluowała i obecnie stosuje się termin „cholestaza związana z niewydolnością jelit”. Postęp w kompozycji składu dożylnych emulsji lipidowych polegał na wprowadzeniu w 2016 r. mieszaniny lipidowej zawierającej olej rybi, co znacznie ograniczyło występowanie cholestazy u żywionych pozajelitowo dzieci. W IPCZD zastosowaliśmy metodę łączenia mieszaniny lipidowej zawierającej olej rybi z czystą emulsją oleju rybiego, co pozwoliło leczyć objawy już istniejącej „cholestazy związanej z niewydolnością jelit”.

Piśmiennictwo

Baker A, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, **Socha P**, Sokal E Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 825-834.

**Socha P**, Koletzko B, **Pawlowska J**, **Socha J**. Essential fatty acid status in children with cholestasis, in relation to serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1997; 131: 700-706.

**Socha P**, Koletzko B, **Pawlowska J**. i wsp. Treatment of cholestatic children with water-soluble vitamin E ( $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol succinate): effects on serum vitamin E, lipid peroxides, and polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 189-193.

**Socha P**, Skorupa E, **Pawlowska J**, **Socha P**, Skorupa S, **Pawlowska J**, **Wierzbicka A**, Dhawan A, **Jankowska I**, **Karczmarewicz E**, **Kubalska J**, **Lukaszewicz J**, **Lorenc R**.  $\beta$ -Carotene deficiency in cholestatic liver disease of childhood is caused by  $\beta$ -carotene malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 106-109.

**Socha P**, Koletzko B, **Pawlowska J**, Proszynska K, **Socha J**. Treatment of cholestatic children with water-soluble vitamin E ( $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol succinate): effects on serum vitamin E, lipid peroxides, and polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 189-193.

**Wierzbicka A**, **Pawlowska J**, **Socha P**, **Jankowska I**, Skorupa E, Teisseyre M, Ismail H, **Czubkowski P**, **Socha J**. Lipid, carbohydrate metabolism, and antioxidant status in children after liver transplantation. *Transpl Proc* 2007; 39: 1523-1525.

**Danko M**, **Żyła-Pawlak A**, **Książyk J**, **Olszewska-Durkacz K**, **Sibińska M**, **Żydak J**, **Popińska K**. A retrospective analysis of the effect of combination of pure fish oil with third generation lipid emulsion on liver function in children on long-term parenteral nutrition. *Nutrients* 2019; 11: 10, e2495.

## 7.2. Ostra biegunka

Janusz Książyk

W IPCZD w latach 80. ubiegłego wieku wprowadzono doustne nawadnianie w ostrej biegunce u dzieci, a szczególnie u niemowląt. Zastosowany doustny płyn nawadniający (DPN) został następnie przejęty przez przemysł farmaceutyczny i do tej pory, w różnych postaciach, jest stosowany w profilaktyce i leczeniu odwodnienia u dzieci. Pozwoliło to na praktyczne wyeliminowanie znacznej śmiertelności niemowląt z powodu ciężkiego odwodnienia obserwowanego przed erą nawadniania doustnego opartego na zasadzie wspólnego transportu sodu i glukozy (a w ślad za tym wody) do komórek nabłonka jelitowego oraz przez przestrzenie międzykomórkowe.

Piśmiennictwo

**Książyk J**, Milla PJ, Harries JT. A comparison of the effects of glucose and sucrose on cholera toxin induced secretion in the rat jejunum in vivo. *Journal of Tropical Pediatrics* 1982; Vol. 28, Nr 1, s. 8-10.

**Książyk J**, **Socha J**, Mazurowska-Magdzik W, Jasińska-Cianciara B. Zastosowanie gastrolitu w ostrych biegunkach u dzieci. *Przegl Ped* 1986; 16: 92-97.

**Książyk J**. Nawadnianie dożylnie w ostrej biegunce u dzieci. Część II. Doświadczenia kliniczne. *Wiad Lek* 1992; 45: 543-546.

**Buda P**, **Książyk J**. Ostra biegunka. W: *Poradnik dyżuranta – pediatria*, Buda P, Grenda R, red. Warszawa: Media-Press Sp. z o.o.; 2017.

**Książyk J**. Ostra biegunka. W: *Gastroenterologia praktyczna*, Socha J, red. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999. 53-60.

**Buda P**, **Książyk J**. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej u dzieci. W: *Pediatria*. Tom 2, Kawalec W, Grenda R, Kulus M., red., wyd. 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2018.

### 7.3. Pierwotny niedobór laktazy

Janusz Książyk

Występowanie pierwotnego zespołu złego wchłaniania laktozy typu dla dorosłych w Polsce zostało określone w latach 80. ubiegłego wieku przez zespół IPCZD i do tej pory jest to jedyne tego typu badanie. Badanie to zostało uzupełnione przez ocenę kliniczną nietolerancji laktozy w polskiej populacji.

Piśmiennictwo

Socha J, Książyk J, Flatz G, Flatz SD. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Poland. *Ann Human Biol* 1984; 11: 311-316.

Książyk J, Kulesza E, Pieniążek D, Rondio H, Socha J. Wartość diagnostyczna wodorowego testu oddechowego w hipolaktazji. *Ped Pol* 1984; 59: 359-365.

Książyk J, Flatz G, Socha J, Flatz S, Bąk E. Występowanie objawów nietolerancji laktozy w świetle badań populacyjnych w Polsce. *Wiad Lek* 1985; 38: 183-187.

### 7.4. Zastosowanie kalorymetrii pośredniej w badaniu spoczynkowego wydatku energetycznego

Janusz Książyk

W IPCZD, po raz pierwszy w Polsce, zastosowano badanie kalorymetrii pośredniej dla oceny spoczynkowego wydatku energetycznego, szczególnie u chorych na mukowiscydozę oraz chorobę wątroby u dzieci.

Piśmiennictwo

Książyk J, Łyszkowska M, Kierkuś J. Energy metabolism in portal hypertension in children. *Nutrition* 1996; 12: 469-474.

Książyk J. Ocena spoczynkowego wydatku energetycznego u dzieci chorych na mukowiscydozę. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2000; 4: 225-231.

### 7.5. Nieswoiste zapalenia jelit

Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii jest największym referencyjnym ośrodkiem zajmującym się opieką nad pacjentami z nieswoistymi zapaleniami jelit (NZJ) – chorobą Crohna (ang. *Crohn's disease*; CD) i *colitis ulcerosa* (ang. UC). Obecnie grupa naszych pacjentów obejmuje ponad 500 dzieci. Jesteśmy wiodącym ośrodkiem zarówno w kwestii terapeutycznej, jak i naukowej w tematyce NZJ.

Do naszych największych osiągnięć klinicznych należy:

- wdrożenie w Polsce terapii biologicznych preparatami anty-TNF alfa (influximab, adalimumab) u dzieci z NZJ i udział nadzorujący w stworzeniu Programów Terapeutycznych NFZ – obecnie zarówno dla influximabu, jak i adalimumabu w CD i UC;
- wdrożenie i potwierdzenie naukowe stosowania leków biopodobnych anty-TNF; jako jeden z pierwszych ośrodków w świecie potwierdziliśmy skuteczność i bezpieczeństwo zamiany leków oryginalnych na biopodobne;
- prowadzenie terapii ratunkowych w NZJ – vedolizumabem i ustekinumabem (pod naszą opieką znajduje się największa grupa takich pacjentów, w tym dzieci z wczesną postacią choroby);
- stworzenie zespołu wielodyscyplinarnego (lekarze, dietetyk, koordynator) dedykowanego pacjentom z NZJ, obejmującego poradnię, porady



- wdrożenie i potwierdzenie skuteczności nowej terapii żywieniowej u dzieci z zaostrzeniem choroby Crohna (program Modulife);
- wdrożenie i potwierdzenie naukowe zastosowania w diagnostyce badania jelit metodą rezonansu magnetycznego oraz potwierdzenie przydatności kałprotektyny jako markera zapalenia jelit.

Osiągnięcia naukowe:

- prowadzimy wiele badań naukowych w zakresie NZJ, w tym grantów IPCZD, co przekłada się na liczne publikacje zarówno polsko- jak i angielskojęzyczne w renomowanych czasopismach z IF oraz współautorstwo wytycznych European Crohn's and Colitis Organization (ECCO);
- w zakresie tematyki NZJ powstało w Klinice wiele doktoratów oraz rozprawa habilitacyjna;
- prowadzimy badania kliniczne w NZJ;
- prowadzimy aktywną współpracę naukową oraz kliniczną z ośrodkami zagranicznymi.

Piśmiennictwo

Sands BE, Peyrin-Biroulet L, **Kierkus J**, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, Hirai F, D'Haens G, Belin RM, Miller D, Gomez-Valderas E, Naegeli AN, Tuttle JL, Pollack PF, Sandborn WJ. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2022 Feb; 162(2): 495-508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.050. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34748774.

Ostrowski J, Goryca K, Lazowska I, Rogowska A, Paziewska A, Dabrowska M, Ambrozkiwicz F, Karczmarek J, Balabas A, Kluska A, Piatkowska M, Zeber-Lubecka N, Kulecka M, Habior A, Mikula M; Polish PBC study Group and Polish IBD study Group. Common functional alterations identified in blood transcriptome of autoimmune cholestatic liver and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep* 2019 May 10; 9(1): 7190. doi: 10.1038/s41598-019-43699-1. PMID: 31076612; PMCID: PMC6510750.

Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Ibarguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarek M, **Kierkus J**, Kolaček S, Osuntokun B, Quiros JA, Shah M, Yacyshyn B, Dunnon PM. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Dec; 59(6): 767-72. doi: 10.1097/MPG.0000000000000530. PMID: 25419597; PMCID: PMC4255757.

de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Carpi J, Fagerberg UL, Spray C, Sladek M, Shaoul R, Roma-Giannikou E, Bronsky J, Serban DE, Cucchiara S, Veres G, Ruemmele FM, Hojsak I, Kolho KL, Davies IH, Aloï M, Lionetti P, Veereman-Wauters G, Braegger CP, Trindade E, Wewer AV, Hauer A, Levine A, Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Feb; 20(2): 291-300. doi: 10.1097/O1.MIB.0000439066.69340.3c. PMID: 24374875.

Pigneur B, Escher J, Elawad M, Lima R, Buderus S, **Kierkus J**, Guariso G, Canioni D, Lambot K, Talbot C, Shah N, Begue B, Rieux-Laucat F, Goulet O, Cerf-Bensussan N, Neven B, Ruemmele FM. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Dec; 19(13): 2820-8. doi: 10.1097/O1.MIB.0000435439.22484.d3. PMID: 24216686.

## 7.6. Pracownia Interwencji Sercowo-Naczyniowych

Grażyna Brzezińska-Rajszyś

Pracownia Interwencji Sercowo-Naczyniowych (PISN) jest najbardziej aktywnym ośrodkiem leczenia przezskórnego, tzw. interwencyjnego, w Polsce, w którym wykonuje się szeroki zakres zabiegów u pacjentów Instytutu w wieku

0–18 lat z wrodzonymi i nabytymi patologiami serca i naczyń, a ostatnio także z patologiami układu limfatycznego. Jest jednocześnie ważnym ośrodkiem szkoleniowym.

PISN została powołana jako samodzielna jednostka Instytutu w 2014 r. i od tego czasu kontynuuje i rozwija działalność Pracowni Cewnikowania Serca i Angiografii będącej od 1980 r. jedną z pracowni Zakładu Rentgenodiagnostyki, utworzonego przez doc. Kamila Wermeńskiego.

W 2018 r. w PISN powstała Pracownia Kardiologicznej Symulacji Medycznej (PKSM), której wyposażenie stanowią symulatory zakupione w ramach projektu POWR.05.04.00-00-0161/18 „Program wszechstronnego szkolenia w kardiologii interwencyjnej u dzieci” (POWER Kid) w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014–2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. Dzięki współpracy z fundacją „Virtuosa” w 2021 r. zostały wyremontowane pomieszczenia, w których aktualnie znajduje się PKSM. Jej dodatkowe wyposażenie w symulatory, system umożliwiającą transmisję zabiegów i szereg udogodnień pozwalających na prowadzenie szkoleń, warsztatów, komunikację audio-wideo z całym światem są wynikiem współpracy z fundacjami „Virtuosa” i „Serce Dziecka”.

W latach 1980–2022 profil Pracowni zmienił się z przede wszystkim diagnostycznego na terapeutyczny, co jest zgodne z rozwojem wielu metod obrazowania i leczenia interwencyjnego na świecie. Dzięki bieżącemu wykorzystywaniu nowych systemów diagnostycznych i przezskórnych technik leczenia ostatecznie zostały wprowadzone w PISN wszystkie kardiologiczne zabiegi interwencyjne stosowane u dzieci, w tym wiele z nich jako pierwsze w Polsce. Podobna sytuacja dotyczy zabiegów pozakardiologicznych, których dostępność obejmuje od 2016 r. unikatowe w Polsce w populacji dziecięcej zabiegi z neuroradiologii interwencyjnej (embolizacje tętniaka mózgu z uwzględnieniem rekonstrukcji i remodelingu z zastosowaniem balonów i stentów, embolizacje malformacji naczyniowej mózgowia z zastosowaniem płynnych materiałów embolizacyjnych, embolizacje malformacji żyły Galena z zastosowaniem szybko precipytujących materiałów embolizacyjnych z dostępu przezcietniczego i żylnego) i szerokie spektrum zabiegów radiologii interwencyjnej.

Rocznie w PISN wykonywanych jest ponad 320 kardiologicznych zabiegów interwencyjnych (na podstawie danych z ostatnich 10 lat) i ponad 120 pozakardiologicznych przezskórnych zabiegów interwencyjnych (na podstawie danych z ostatnich 5 lat).

Licząc od 1980 r., w Pracowni zdiagnozowano i leczono 22 198 pacjentów, z tego 18 362 (83%) stanowili pacjenci z problemami kardiologicznymi, najczęściej z wadami wrodzonymi serca przed i po wcześniejszym leczeniu operacyjnym i/lub interwencyjnym. U 7112 z nich wykonano 7577 kardiologicznych zabiegów interwencyjnych. Specyfiką tej grupy jest utrzymujący się od wielu lat wysoki odsetek noworodków (średnio 20%) i niemowląt (średnio 27%), co stanowi odpowiednio ok. 35% i 30% zabiegów wykonywanych w tych grupach wiekowych w Polsce. Noworodki najczęściej z zagrożeniem życia wymagają zabiegów w trybie cito.

Interwencyjne zabiegi pozakardiologiczne dotyczą bardzo zróżnicowanej grupy pacjentów. Najliczniejszą stanowią pacjenci z malformacjami naczyniowymi mózgowia i noworodki z malformacjami żyły Galena. Drugą pacjenci ze zwężeniami naczyń wątroby po przeszczepach, z patologiami wrodzonymi unaczynienia wątroby oraz noworodki z niewydolnością krążenia wtórną do wrodzonych malformacji naczyniowych wątroby. Pozostali to przede wszystkim

pacjenci z ciężkim naczyniowo-nerkowym nadciśnieniem tętniczym u pacjentów ze zwężeniami tętnic nerkowych i zespołem aorty brzusznej (ang. *middle aortic syndrome*).

W ramach stałego rozwoju i wprowadzania do praktyki współczesnych modeli diagnostycznych i terapeutycznych, dzięki współczesnemu wyposażeniu Pracowni, do planowania zabiegów interwencyjnych wykorzystywane jest coraz częściej modelowanie wirtualne na bazie badań tomografii komputerowej oraz wydruki trójwymiarowe.

Aktualnie większość zabiegów wykonywanych w PISN jest monitorowana na podstawie mapy anatomicznej opartej na wizualizacji trójwymiarowej z tomografii komputerowej, naniesionej na ekran fluoroskopii (program HeartNavigator), co ułatwia precyzyjne prowadzenie zabiegów, skraca ich czas i obniża dawkę promieniowania rentgenowskiego. U najmłodszych pacjentów oraz w przypadku zabiegów dotyczących patologii unaczynienia wątroby do monitorowania zabiegów oraz oceny bezpośredniej wyników wykorzystywane jest echo i USG (aparatury echokardiograficzne z zestawem głowic wielofunkcyjnych na wyposażeniu Pracowni). Właściwie wszystkie dojścia naczyniowe, w tym przezwątrobowe, oraz limfografie dynamiczne z nakłucia węzłów pachwinowych i naczyń limfatycznych wątroby są wykonywane pod kontrolą USG, a punkcja transseptalna pod kontrolą echokardiografii przezprzelykowej, u najmłodszych – przezklatkowej.

Poza standardowym zakresem zabiegów interwencyjnych wykonywanych u pacjentów poniżej 18 r.ż. warto wskazać na te wykonywane rzadziej lub wyłącznie w IPCZD:

- zabiegi z wykorzystaniem punkcji transseptalnej nawet u noworodków (26 zabiegów),
- przezskórne wytworzenie fenestracji u pacjentów po operacjach Fontana (10),
- przezskórna implantacja AFR (Atrial Flow Regulator) u pacjentów ze skrajną, oporną na leczenie farmakologiczne niewydolnością serca (zabiegi w ramach humanitarnego zastosowania, ang. *compassionate use*) (10 zabiegów),
- angioplastyka balonowa bez/ze stentem zwężeń żył wrotnych po przeszczepie wątroby z dojścia przezwątrobowego (103 zabiegi),
- limfografie dynamiczne we wrodzonych patologich układu limfatycznego, chłonkotokach pooperacyjnych, zaburzeniach krążenia chłonki po operacji Fontana (65 pacjentów),
- angioplastyka balonowa bez/ze stentem tętnic nerkowych u pacjentów z naczyniowo-nerkowym nadciśnieniem tętniczym (55 zabiegów),
- przezskórne leczenie pacjentów z zespołem aorty brzusznej (31 pacjentów),
- tromboaspiracja (29 pacjentów).

W sytuacjach nietypowych i złożonych zapadają na podstawie decyzji konsylium wielospecjalistycznego decyzje o planowym leczeniu chirurgiczno-interwencyjnym czy konieczności wykonania zabiegów z jednoczesnym współdziałaniem zespołów chirurgicznych i interwencyjnych. I tak np. u pacjentów ze złożonymi wadami serca, z towarzyszącymi patologiami naczyniowymi zwiększającymi lub uniemożliwiającymi kardiochirurgiczną operację wady serca, wykonywane są w pierwszym etapie przezskórne embolizacje nieprawidłowych naczyń. Innym przykładem są pacjenci ze złożoną formą zespołu aorty brzusznej (zwężenie aorty brzusznej i zwężenia tętnic nerkowych), w której został wypracowany system leczenia chirurgiczno-interwencyjnego – autoprzeszczep nerek i stentowanie aorty.

Spektakularne zabiegi ratujące życie dotyczą noworodków z prenatalnym rozpoznaniem patologii sercowo-naczyniowej, w tym zamknięcie w kilka godzin po porodzie bezpośredniego połączenia tętnicy płucnej z żyłą płucną, czy złożonego leczenia interwencyjnego pacjentki z olbrzymimi tętniakami aorty brzusznej i zwężeniem aorty.

Wysoki poziom wykonywanych w Pracowni zabiegów jest wynikiem wieloletniego doświadczenia, olbrzymiego wkładu pracy i zaangażowania lekarzy, pielęgniarek i techników elektroradiologii, którzy stworzyli dedykowany wzorcowo potrzebom pacjentów zespół.

Zespół Pracowni zawsze prowadził działania edukacyjne, kursy krajowe i we współpracy z ośrodkami zagranicznymi, szkolenia indywidualne, brał udział w warsztatach i konferencjach naukowych, w czasie których były transmitowane zabiegi wykonywane w Pracowni. Od lat przedstawiciele zespołu uczestniczą w konferencjach dla rodziców pacjentów kardiologicznych, popularyzując wiedzę o problemach dzieci z wadami serca, a także o leczeniu interwencyjnym.

Członkowie zespołu Pracowni zawsze byli aktywnymi członkami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca.

Doświadczenie Pracowni było na bieżąco prezentowane w postaci wystąpień ustnych i plakatowych na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych.

W ramach ścisłej współpracy w różnych klinikami IPCZD powstało wiele merytorycznych publikacji Pracowni.

Poniżej przedstawiono etapy rozwoju leczenia interwencyjnego dzieci w CZD. Wiele zabiegów wykonano w Polsce po raz pierwszy.

#### Kardiologia interwencyjna u pacjentów w wieku <18 r.ż.

- 1988 – walwuloplastyka płucna
- 1992 – zamknięcie przetok tętniczo-żylnych w płucach, zamknięcie PDA parasolką Rashkinda, angioplastyka balonowa rekoarktacji aorty i tętnic płucnych, walwuloplastyka aortalna
- 1994 – zamknięcie PDA sprężynką naczyniową, zamknięcie przetoki wieńcowej, atrioseptostomia Parka, implantacja stentu do tętnic płucnych
- 1996 – atrioseptostomia statyczna, zamknięcie przetok żylny-żylnych po operacji Fontana
- 1996 – implantacja stentu/stentów do aorty
- 1996 – otwarcie metodą termiczną zastawki płucnej u noworodków z izolowanym zarośnięciem zastawki
- 1997 – implantacja stentu/stentów do przewodu tętniczego u noworodków ze złożonymi przewodozależnymi wadami serca
- 1998 – zamykanie wybranych ubytków przegrody międzyprzedsionkowej
- 2000 – zamykanie wybranych ubytków przegrody międzykomorowej
- 2003 – zamykanie pękniętej zatoki Valsalwy
- 2007 – zabiegi nietypowe, ratujące życie noworodków z rozpoznaniem prenatalnym wady, najczęściej przezskórne zamknięcie przecieku międzynaczyniowego
- 2010 – zabiegi hybrydowe najczęściej u noworodków ze złożonymi wadami serca
- 2010 – odtworzenie ciągłości aorty metodą termiczną i implantacją stentu pokrytego PTFE

- 2016 – implantacja zastawki płucnej
- 2016 – tromboaspiracja
- 2016 – punkcja transseptalna
- 2016 – wytworzenie fenestracji po operacji Fontana
- 2016 – implantacja AFR (Atrial Flow Regulator)
- 2017 – limfografie dynamiczne

#### Radiologia interwencyjna u pacjentów w wieku <18 r.ż.

- 1990 – embolizacje wewnątrznaczyniowe obwodowe i wewnątrzmożgowe
- 1992 – embolizacja żyłaków powrózka nasiennego
- 1996 – embolizacja malformacji żyły Galena
- 1998 – embolizacje malformacji rdzenia kręgowego
- 2016 – embolizacja tętniaka mózgu (leczenie z uwzględnieniem rekonstrukcji i remodelingu z zastosowaniem balonów i stentów)
- 2016 – embolizacja malformacji naczyniowej mózgowia z zastosowaniem płynnych materiałów embolizacyjnych: Onyx, Phill, Squid
- 2016 – embolizacja malformacji żyły Galena z zastosowaniem szybko precipitujących materiałów embolizacyjnych z dostępu przez tętnicę i żyłę

#### Inne interwencje naczyniowe u pacjentów w wieku <18 r.ż.

- 2013 – angioplastyka balonowa pooperacyjnych zwężeń naczyniowych po transplatacji wątroby z zastosowaniem dojścia przez wątrobę
- 2010 – embolizacja wewnątrzwątrobowych patologii naczyniowych powodujących istotny przeciek lewo-prawy i niewydolność krążenia u noworodków i niemowląt lub przeciek wrotno-systemowy

### **7.7. Choroby układu krążenia**

Wanda Kawalec, Lidia Ziółkowska, Katarzyna Bieganowska, Małgorzata Żuk, Anna Turska-Kmieć, Monika Kowalczyk-Domagala

Klinika Kardiologii IPCZD od początku swojego istnienia była liczącym się, odgrywającym wiodącą rolę ośrodkiem kardiologii dziecięcej w Polsce. Główne obszary działania obejmują:

- diagnostykę i leczenie wrodzonych wad serca u dzieci w każdym wieku, w tym u noworodków i niemowląt,
- diagnostykę i leczenie zachowawcze oraz zabiegowe zaburzeń rytmu serca,
- diagnostykę i leczenie innych patologii układu krążenia, jak kardiomiopatie, nadciśnienie płucne, choroby zapalne układu krążenia, powikłania kardiologiczne patologii innych układów.

Poza tym Klinika Kardiologii prowadzi działalność dydaktyczną, propagując osiągnięcia kardiologii dziecięcej wśród lekarzy innych specjalności. Współpracuje także z rodzicami pacjentów w celu poprawy całościowej opieki nad pacjentem z patologią układu krążenia.

Poniżej przedstawiono najważniejsze osiągnięcia z całej historii Kliniki w układzie chronologicznym z zaznaczeniem, dlaczego były oryginalne i jaki mają zasięg naukowy oraz wykorzystanie praktyczne. Część z nich wraz z postępem

medycyny straciła na znaczeniu, ale przyczyniły się do dalszego rozwoju kardiologii dziecięcej. Większość jednak nadal ma znaczenie naukowe i kliniczne.

**Pierwsze doświadczenia w analizie 24-godzinnej zapisu EKG metodą Holtera u dzieci zdrowych oraz z różnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia, ze stałą stymulacją serca, również u noworodków i niemowląt.**

Data: 1981–1982 r.

Oryginalność: ustalenie norm dla dzieci zdrowych, ocena przydatności i rozpowszechnienie tej nieinwazyjnej metody, nadal najważniejszej w diagnostyce zaburzeń rytmu serca.

Zasięg naukowy: ogólnopolski.

Wdrożenie: upowszechnienie metody w codziennej diagnostyce u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia.

Od 1980 r. ciągle **unowocześnianie i wdrażanie najnowszych metod w leczeniu dzieci stałą stymulacją serca**. Wprowadzenie elektrod uwalniających sterydy, pierwszy w kraju stymulator o zmiennym rytmie (*rate-responsive*), zastosowanie stymulacji dwujamowej (z elektrodą w przedsionku i w komorze), implantowano rozrusznik z funkcją autocapture modyfikującą amplitudę wysyłanego pobudzenia w zależności od potrzeb pacjenta. Po raz pierwszy w Polsce zastosowano stymulację dwukomorową resynchronizującą (CRT) u małych pacjentów z obniżającą się funkcją lewej komory i postępującymi cechami kardiomiopatii postymulatorowej.

Data: 1980 r. i nadal.

Oryginalność: szybkie wdrażanie najnowszych metod w leczeniu dzieci stałą stymulacją serca.

Zasięg naukowy: liczne publikacje i prezentacje na kongresach i zjazdach.

Wdrożenie: wprowadzenie i zastosowanie stałej stymulacji serca u noworodków i niemowląt oraz u dzieci z wrodzonymi wadami serca przed i po leczeniu kardiologicznym.

**Nowoczesne metody leczenia farmakologicznego u dzieci z patologią układu krążenia.**

Data: prostaglandyna E (alprostadil) w latach 1980–90, milrinon od roku ok. 2010, lewosimendan (we współpracy z Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii) od 2016/17.

Oryginalność: prostaglandyna E – Klinika Kardiologii jako jedna z pierwszych w Polsce wprowadziła podawanie leku u noworodków z krytycznymi wadami serca. Podobnie leki milrinon i lewosimendan w leczeniu niewydolności serca.

Zasięg naukowy:

Alprostadil – oryginalne prace badawcze w czasopiśmie polskich: 1992 r. – wstępne wyniki; 1999 r. – analiza postępowania z uwzględnieniem współpracy z ośrodkami rejonowymi; 2004 r. – ocena wpływu leczenia na okres okołoperacyjny; 2007 r. – odległy okres obserwacji. W 2019 i 2020 r. opracowano artykuły przeglądowe dla neonatologów i pediatrów.

Lewosimendan – przedstawienie wstępnych wyników na międzynarodowej konferencji kardiologów dziecięcych (AEPC).

Wdrożenie:

Prostaglandyna E – zaproponowano schemat podawania, doprowadzono do zalecenia posiadania co najmniej 1 ampułki leku na oddziałach położniczych oraz w karetkach N. Aktualnie jest to postępowanie standardowe.

Milrinon, lewosimendan – weszły do standardu postępowania dzieci z ciężką niewydolnością serca w IP CZD, coraz częściej stosowane są również w innych ośrodkach kardiologicznych w kraju (milrinon).

## **Wprowadzenie przezprzełykowej stymulacji lewego przedsionka w elektrofizjologicznej diagnostyce u dzieci.**

Data: 1984 r.

Oryginalność: po raz pierwszy zastosowanie tej metody u dzieci z napadowym częstoskurczem i dysfunkcją węzła zatokowego.

Zasięg naukowy: rozprawa doktorska – Katarzyna Bieganowska, *Badanie układu bodźcoprzewodzącego serca u dzieci i młodzieży z napadowym częstoskurczem nadkomorowym przy pomocy przezprzełykowej stymulacji przedsionka lewego*, IPCZD: Warszawa; 1986.

Wdrożenie: w codziennej pracy klinicznej było to jedyne dostępne wówczas badanie elektrofizjologiczne u dzieci. Badanie wykonano u dzieci z całego kraju. Uzyskiwane wyniki pozwalały u większości dzieci rozpoznać typ zaburzeń rytmu serca i podjąć decyzję o ich leczeniu. Przez lata przezprzełykowa stymulacja lewego przedsionka była podstawą diagnostyki u wielu dzieci z zaburzeniami rytmu serca w naszej klinice, poprzedzając erę inwazyjnych badań elektrofizjologicznych i leczenia ablacją.

## **Opracowanie i zastosowanie wsparcia psychologicznego dla dzieci z wrodzonymi wadami serca i zaburzeniami rytmu serca – stała opieka psychologiczna na oddziale.**

Data: od 1985 r. i nadal.

Oryginalność: od początku działania kliniki prowadzone jest pełne wsparcie psychologiczne dla dzieci i ich opiekunów.

Zasięg naukowy:

Maryniak A, Bielawska A, Walczak F, Szumowski Ł, Bieganowska K, Rękawek J, Paszke M, Szymaniak E, Knecht M. Long-term cognitive outcome in teenage survivors of arrhythmic cardiac arrest. *Resuscitation* 2008 Apr; 77(1): 46-50.

Maryniak A, Bielawska A, Bieganowska K, Miszczak-Knecht M, Walczak F, Szumowski Ł. Does atrioventricular reentry tachycardia (AVRT) or atrioventricular nodal reentry tachycardia (AVNRT) in children affect their cognitive and emotional development? *Pediatr Cardiol* 2013 Apr; 34(4): 893-7.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanych metod w codziennej pracy klinicznej.

## **Wprowadzenie do leczenia u dzieci z napadowymi częstoskurczami striadyny (adenozyna), flekainidu, a następnie pionierskie badanie oceniające skuteczność leczenia dzieci propafenonem z oceną poziomu leku i jego metabolitu – pierwsze doświadczenia w kraju.**

Data: 1992 r.

Oryginalność: wprowadzenie i rozpowszechnienie w Polsce stosowania tych leków u dzieci, co aktualnie jest postępowaniem standardowym.

Zasięg naukowy:

Rękawek J. Problemy leczenia częstoskurczu napadowego nadkomorowego u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem adenozynotrójfosforanu. Warszawa: IPCZD; 1995 r. – rozprawa doktorska.

Rękawek J, Bieganowska K, Kubicka K. Zastosowanie striadyny w leczeniu częstoskurczu u dzieci. *Pediatrics Pol* 1992: Vol. 67, Nr 9-10, s. 559-565.

Wdrożenie: ogólnopolskie rozpropagowanie postępowania w częstoskurczu u dzieci.

## **Pierwsze badania poziomu endoteliny we krwi u dzieci z różnymi wadami serca w ocenie nadciśnienia płucnego i niewydolności serca u dzieci.**

Data: 1994–1996 r.

Oryginalność: wykazano zmiany w poziomie endoteliny w różnych wadach serca u dzieci.

Zasięg naukowy:

**Bieganowska K, Wiatrowska E, Janas R, Żuk M, Kubicka K, Stodulski J.** Endotelina u dzieci z wrodzonymi wadami serca ze zwiększonym przepływem płucnym. *Pediatrics Pol* 1998; Vol. 73, Nr 1, s. 51-57.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badań w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnokrajowej.

**Wprowadzenie oraz ocena przydatności wyników badań immunohistochemicznych biopsji endomiokardialnej w rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.**

Data: 1995 r.

Oryginalność: po raz pierwszy w Polsce została wykazana przydatność wyników badań immunohistochemicznych biopsji endomiokardialnej w rozpoznawaniu zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L.** Warszawa: IPCZD; 1999. s 4-147 – rozprawa doktorska.

**Ziółkowska L.** Przydatność wyników badań immunohistochemicznych biopsji endomiokardialnej w rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia mięśnia sercowego u dzieci. *Postępy w Pediatrii. Kardiologia* 2000: Vol. 9, s. 121-158.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badań w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnokrajowej.

**Zastosowanie i ocena skuteczności leczenia immunoglobulinami potwierdzonego biopsją endomiokardialną zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.**

Data: 1995 r.

Oryginalność: w Klinice Kardiologii IPCZD rozpoczęliśmy po raz pierwszy w Polsce stosowanie tej metody terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej u dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego.

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L, Kowalik G, Kubicka K, Kawalec W, Woźniewicz B, Tomyn-Drabik M, Brzezińska-Rajszyz G, Książyk J, Czarnowska E.** Skuteczność leczenia immunoglobulinami potwierdzonego biopsją endomiokardialną zapalenia mięśnia sercowego u dzieci. *Nowa Pediatria* 1999: Vol. 3, s. 14-17.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badań w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnokrajowej.

**Pierwsze doświadczenia w analizie uśrednionego zapisu EKG z powierzchni klatki piersiowej u dzieci (późne potencjały) z arytmia komorową, z kardiomiopatią przerostową oraz u dzieci po korekcji zespołu Fallota.**

Data: 1997 r.

Oryginalność: po raz pierwszy w Polsce wykonano badania u dzieci z komorowymi zaburzeniami rytmu serca, z kardiomiopatią przerostową, po korekcji zespołu Fallota.

Zasięg naukowy:

**Bieganowska K, Bobkowski W, Baszko A, Kaszuba A, Paluszak W, Ochotny R.** Występowanie późnych potencjałów komorowych u dzieci z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. *Elektrofizjologia Serc* 1998: Vol. 5, Nr 3, s. 175-179.

Wdrożenie: aktualnie badanie istotne diagnostycznie w kanałopatiach.

**Opracowanie norm zmienności rytmu zatokowego u dzieci w różnych grupach wiekowych oraz ocena zmienności rytmu zatokowego w różnych patologich serca.**

Data: 1999–2002 r.

Oryginalność: pionierska, unikalna praca, ustalenie norm dla dzieci zdrowych.



Zasięg naukowy:

**Rękawek J, Miszczak-Knecht M, Bieganowska K, Turska-Kmieć A, Kawalec W, Kubicka K.** Zmienność rytmu zatokowego u dzieci zdrowych – doniesienie wstępne. *Folia Cardiologica* 1999; 6: 282-286.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanych wyników w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnopolskiej.

**Opracowanie zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz ocena częstości występowania kardiologicznych stanów zagrożenia życia u noworodków.**

Data: 1999–2001 r.

Oryginalność: po raz pierwszy w Polsce realizowany program badawczy w ramach PBZ-014-13 oceniający w sposób wiarygodny częstość występowania kardiologicznych stanów zagrożenia u noworodków.

Zasięg naukowy: opracowanie zasad kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u noworodków z wadami wrodzonymi serca.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanych standardów postępowania w skali ogólnopolskiej.

**Opracowanie algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dzieci z całkowitym czy zaawansowanym niechirurgicznym blokiem przedsionkowo-komorowym, ze szczególnym uwzględnieniem wskazań do stałej stymulacji serca.**

Data: 1999 r.

Oryginalność: jedno z większych opracowań dotyczących dzieci z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zasięg naukowy:

**Krystyna Bieganowska.** Wyniki wieloletnich obserwacji dzieci z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym z oceną przydatności metod diagnostycznych i wskazań do implantacji stymulatora serca. Warszawa: IPCZD; 1999 – rozprawa habilitacyjna.

Wdrożenie: przez lata w codziennej pracy klinicznej opierano się na zaproponowanym wówczas algorytmie postępowania w tej grupie dzieci.

**Opracowanie i wprowadzenie protokołu postępowania diagnostycznego w kierunku wykrycia mikrodelecji 22q11.2 metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) oraz szczegółowego protokołu badań wielospecjalistycznych u pacjentów z wadami serca i mikrodelecją 22q11.2.**

Data: 2002 r.

Oryginalność: w Polsce, do czasu rozpoczęcia prowadzonych przez Klinikę Kardiologii badań, wykrywanie mikrodelecji 22q11.2 u dzieci z wadami wrodzonymi serca nie było prowadzone na szerszą skalę.

Zasięg naukowy:

**Ziołkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A, Krajewska-Walasek M, Brzezińska-Rajszyz G, Daszkowska J, Maruszewski B, Burczynski P.** Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *European Journal of Pediatrics* 2008; Vol. 167, Nr 10, s. 1135-1140.

**Ziołkowska L, Kawalec W, Krajewska-Walasek M, Turska-Kmieć A, Goryluk-Kozakiewicz B, Kliszczewska-Kacprzak R, Jagiełłowicz D, Chrzanowska K, Daszkowska J, Rowińska E.** Zespół mikrodelecji 22q11.2 u noworodków z wadami wrodzonymi serca. *Postępy Neonatologii* 2004; Vol., Supl. 2, s. 261-265.

**Ziołkowska L, Kawalec W, Krajewska-Walasek W.** Protokół postępowania diagnostycznego u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. *Standardy Medyczne* 2005; Vol. 2, Nr 4, s. 1807-1810.

Ziółkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A, Krajewska-Walasek M, Brzezińska-Rajszyz G, Burczyński P. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with 22q11 microdeletion. *Annals of Diagnostic Paediatric Pathology* 2007: Vol. 11, Nr 3-4, s. 103-106.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanego protokołu badań umożliwiło wyselekcjonowanie grupy dzieci wysokiego ryzyka zagrożonych cięższym przebiegiem klinicznym wady serca przed i po operacji kardiologicznej oraz ustalenie częstości występowania mikrodelecji 22q11.2 w polskiej populacji pacjentów z wadami wrodzonymi serca.

**Opracowanie norm próby wysiłkowej u dzieci zdrowych w różnym wieku.**

Data: 2003 r.

Oryginalność: pierwsza w Polsce i jedna z nielicznych na świecie praca. Ustalono normy parametrów wysiłkowych dla polskich zdrowych dzieci w czasie próby na bieżni ruchomej.

Zasięg naukowy:

**Maria Miszczak-Knecht.** Wartości prawidłowe próby wysiłkowej na bieżni u dzieci. Warszawa: IPCZD; 2003 – rozprawa doktorska.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanych wartości referencyjnych w codziennej pracy klinicznej.

**Wszczepienie pierwszego w kraju kardiowertera-defibrylatora u niemowlęcia metodą nasierdziową.**

Data: 2004 r.

Oryginalność: wykonany zabieg rozpoczął nową erę leczenia najmłodszych pacjentów z groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca i po nagłym zatrzymaniu krążenia. Wprowadzono zastosowanie unikatowej metody naszyca elektrod z otwarcia klatki piersiowej.

Zasięg naukowy: prezentacja wyniku w skali ogólnokrajowej.

Wdrożenie: metodę tą z powodzeniem stosuje się u małych dzieci wymagających implantacji kardiowertera-defibrylatora.

**Opracowanie kompleksowej diagnostyki elektrokardiograficznej, badań molekularnych i leczenia pacjentów z zespołem wydłużonego QT oraz u zdrowych dzieci.**

Data: 2001–2004 r.

Oryginalność: jedno z pierwszych opracowań dotyczących dzieci z zespołem wydłużonego QT w wielu aspektach tej choroby.

Zasięg naukowy:

**Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J.** T-peak-T-end interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents T-peak – T-end interval in childhood. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2013: Vol. 18, Nr 4, s. 344-351.

Wdrożenie: uzyskane wyniki są nadal przydatne w codziennej pracy klinicznej.

**Ocena powikłań kardiologicznych u dzieci z zaburzeniami hydroksylacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD), opracowanie schematu postępowania – zakres i częstość kontroli kardiologicznych, leczenie zaburzeń w układzie krążenia (we współpracy z Kliniką Chorób Metabolicznych IPCZD).**

Data: 2001–2003 r.

Oryginalność: Polska jest terenem występowania endemicznego LCHADD. Na świecie choroba ta uważana była za chorobę śmiertelną. Klinika Chorób Metabolicznych IPCZD opracowała standard postępowania, który pozwolił na znaczną poprawę rokowania, w dłuższym okresie ujawniły się jednak powikłania

kardiologiczne dotychczas nieobserwowane – kardiomiopatia rozstrzeniowa, przerostowa, komorowe zaburzenia rytmu. Jako pierwsi na świecie zwróciliśmy na nie uwagę i wprowadziliśmy postępowanie profilaktyczno-lecznicze. Zasięg naukowy: wystąpienia na zjazdach polskich (2 razy) i międzynarodowych (2 razy, w tym raz w charakterze eksperta). Opublikowano 3 streszczenia w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Wdrożenie: opracowanego schematu postępowania – zakres i częstość kontroli kardiologicznych, leczenie zaburzeń w układzie krążenia (we współpracy z Kliniką Chorób Metabolicznych IPCZD).

### **Ocena ryzyka wczesnych zaburzeń rytmu serca u dzieci operowanych z powodu wrodzonych wad serca.**

Data: 2004–2006 r.

Oryginalność: jedno z nielicznych opracowań w literaturze światowej dotyczące problemu wczesnej arytmii po operacji wad serca.

Zasięg naukowy:

**Rękawek J, Kansy A, Miszczak-Knecht M, Manowska M, Bieganowska K, Brzezinska-Paszke M, Szymaniak E, Turska-Kmieć A, Maruszeński P, Burczyński P, Kawalec W.** Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Apr; 133(4): 900-904.

Wdrożenie: zastosowanie wyników w codziennej pracy klinicznej.

### **Wprowadzenie nowatorskiej metody diagnostycznej – scyntygrafii mięśnia sercowego z użyciem znakowanych technetem <sup>99m</sup>Tc przeciwciał antygranulocytarnych celem rozpoznawania i monitorowania leczenia zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.**

Data: 2005 r.

Oryginalność: do czasu rozpoczęcia naszych badań rozpoznawanie zapalenia mięśnia sercowego metodą scyntygrafii mięśnia sercowego przy użyciu znakowanych technetem <sup>99m</sup>Tc przeciwciał antygranulocytarnych nie było stosowane w Polsce w populacji pediatrycznej.

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L, Kawalec W, Biernatowicz M, Świątek-Rawa E, Kamińska A, Turska-Kmieć A.** The usefulness of scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Anti-Granulocyte antibody for diagnosis and follow-up in children with myocarditis. *Kardiologia Polska* 2012; Vol. 70, Nr 12: 1243-1249.

Wdrożenie: wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej, w tym u niemowląt, nowej metody rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego u dzieci.

### **Uruchomienie pierwszej w Polsce inwazyjnej pracowni elektrofizjologicznej dla dzieci i przeprowadzenie pierwszych inwazyjnych badań elektrofizjologicznych oraz zabiegów ablacji u dzieci z tachyarytmiami. Aktualnie wykonywane są zabiegi z zastosowaniem prądu o częstotliwości radiowej, krioablacji, również z użyciem systemu CARTO.**

Data: 2005 r. – i nadal.

Oryginalność: pierwsze zabiegi wykonane w populacji pediatrycznej w naszym kraju.

Zasięg naukowy:

**Miszczak-Knecht M, Szumowski Ł, Posadowska M, Brzezinska-Paszke M, Pęgowska K, Walczak F, Turska-Kmieć A, Bieganowska K.** Idiopatyczna arytmia komorowa u dzieci i młodzieży: wczesne wyniki leczenia ablacją o wysokiej częstotliwości. *Kardiologia Polska* 2014; 72: 1148-1155.

Wdrożenie: aktualnie standardowa procedura w leczeniu dzieci z częstoskurczami, w tym również najmłodszych.

**Badania czynników pozwalających na monitorowanie stanu pacjenta oraz rokowania u dzieci z nadciśnieniem płucnym – ocena i adaptacja czynników znanych u pacjentów dorosłych.**

Data: 2005 r. - i nadal.

Oryginalność: Klinika Kardiologii do 2019 r. była jedynym ośrodkiem polskim prowadzącym badania u dzieci z nadciśnieniem płucnym.

Zasięg naukowy:

**Małgorzata Żuk.** Parametry nieinwazyjnej oceny stanu klinicznego, zaawansowania choroby oraz rokowania u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Warszawa: IPCZD; 17.04.2022 r. – rozprawa habilitacyjna.

**Anna Migdał.** Odrębności w postępowaniu w nadciśnieniu płucnym u dzieci. Warszawa: IPCZD; 17.03.2022 r. – rozprawa doktorska.

**Żuk M, Mazurkiewicz-Antoń K, Mirecka-Rola A, Kawalec W.** Zespolenie Potts'a u dziecka z ponadsystemowym tętniczym nadciśnieniem płucnym. *Kardiologia Polska* 2015: Vol. 73, Nr 3, s. 221.

**Żuk M, Mazurkiewicz-Antoń K, Migdał A, Jagiełłowicz-Kowalska D, Turska-Kmieć A, Ziółkowska L, Brzezińska-Rajszyś G, Zubrzycka M, Kawalec W.** Rokowanie u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym: 10-letnie doświadczenia jednego ośrodka. *Kardiologia Polska* 2016: Vol. 74, Nr 2, s. 159-167.

**Żuk M, Migdał A, Jagiełłowicz-Kowalska D, Mazurkiewicz K, Sądel-Wieczorek A, Brzezińska-Rajszyś G.** Six-minute walk test in evaluation of children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatric Cardiology* 2017: Vol. 38, Nr 4, s. 754-761.

**Żuk M, Migdał A, Dominiczak J, Brzezińska-Rajszyś G.** Usefulness of red cell width distribution (RDW) in the assessment of children with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Pediatric Cardiology* 2019: Vol. 40, Nr 4, s. 820-826.

**Migdał A, Żuk M, Zubrzycka M, Rewers B, Koleśnik A, Brzezińska-Rajszyś G.** Fatal thromboembolism of major aortopulmonary collateral arteries. *Kardiologia Polska* 2019: Vol. 77, Nr 5, s. 574-575.

**Migdał A, Żuk M, Jagiełłowicz-Kowalska D, Powichrowska Z, Brzezińska-Rajszyś G.** Which functional classification scale is optimal for children with pulmonary hypertension (PAH)? *Pediatric Cardiology* 2020: Vol. 41, Nr 8, s. 1725-1729.

**Kwiatkowska J, Żuk M, Migdał A, Kusa J, Skiba E, Zygiel K, Przetocka K, Weryński P, Banaszak P, Rzeźnik-Bieniaszewska A, Surmacz R, Bobkowski W, Wójcicka-Urbańska B, Werner B, Flużańska J, Ostrowska K, Waldoch A, Kopeć G.** Children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: baseline and follow-up data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *Journal of Clinical Medicine* 2020: Vol. 9, Nr 6, s. e1717.

**Migdał A, Koleśnik A, Żuk M, Brzezińska-Rajszyś G.** Pulmonary arterial hypertension secondary to congenital extrahepatic portosystemic shunt – a serious complication of a rare disease. *Kardiologia Polska* 2021: Vol. 79, Nr 11, s. 1288-1289.

**Migdał A, Sądel-Wieczorek A, Ryciak E, Mirecka-Rola A, Brzezińska-Rajszyś G, Żuk M.** Children with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension treated with pulmonary vasodilators – the pediatric cardiologist point of view. *Children – Basel* 2021: Vol. 8, Nr 5, s. e326.

Klinika Kardiologii jako jedyny polski ośrodek brała udział w rejestrze międzynarodowym TOPP oraz uczestniczyła w rejestrze polskim BNP-PL jako największy ośrodek pediatriczny.

Wdrożenie:

Klinika Kardiologii brała udział w badaniach klinicznych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego (sildenafil, tadalafil, macitentan, riociguat).

Opracowano w zespole konsultanta krajowego pierwszy program lekowy leczenia nadciśnienia płucnego u dzieci. Adaptowano do warunków polskich i wdrażano nowe zmieniające się wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego u dzieci. Opracowano polskie standardy postępowania z pacjentem z nadciśnieniem płucnym i dysplazją oskrzelowo-płucną.

**Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego:** Koordynator programu i główny realizator: Klinika Kardiologii Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”.

Data: 2003–2005 r. i 2006–2008 r.

POLKARD 2003–2005 – Poprawa opieki kardiologicznej nad dzieckiem z patologią układu krążenia ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej wykrywalności i leczenia wad wrodzonych serca u dzieci.

POLKARD 2006–2008 – Poprawa opieki kardiologicznej nad dzieckiem z patologią układu krążenia ze szczególnym uwzględnieniem oceny wyników leczenia i lepszej jakości życia dzieci z wrodzonymi wadami serca. Program POLKARD 2003–2005 i 2006–2008 był kompleksowym programem wielośrodkowym realizowanym we współpracy z terenowymi oddziałami noworodkowymi, referencyjnymi ośrodkami kardiologii dziecięcej, wojewódzkimi i terenowymi poradniami kardiologii dziecięcej.

Oryginalność: nowatorski, wielośrodkowy charakter programu, który umożliwił objęcie badaniami dużej populacji dzieci, adresowanie programu kardiologicznego do oddziałów neonatologicznych, gdzie rodzą się dzieci z wadami serca, objęcie programem pediatrycznych ośrodków opieki kardiologicznej o różnym stopniu referencyjności, opracowanie unikalnych programów organizacyjnych i szkoleniowych umożliwiających poprawę organizacji opieki nad dzieckiem z patologią układu krążenia oraz poprawę wykrywalności wad serca i wyników ich leczenia, opracowanie programu komputerowego, który może być podstawą do monitorowania problemów populacji dzieci z patologią układu krążenia zarówno w skali kraju, jak i w poszczególnych ośrodkach.

Zasięg naukowy:

**Turska-Kmieć A, Borszewska-Kornacka MK, Błaż W, Kawalec W, Żuk M.** Wczesne przesiewowe wykrywanie krytycznych wad wrodzonych serca u bezobjawowych noworodków w województwie mazowieckim: doświadczenia Programu Pulsoksymetrii w ramach POLKARD 2006–2008. *Kardiologia Polska* 2012: Vol. 70, Nr 4, s. 370–376.

**Jagiellovicz D, Kawalec W, Turska-Kmieć A, Ziółkowska L, Żuk M., Tobota Z.** Pacjenci z krytyczną wadą serca – 5-letnie obserwacje, wyniki ogólnopolskiego programu POLKARD. *Standardy Medyczne* 2007: Vol. 9, Supl. 31, s. 98–101.

**Dyga-Konarska M, Kawalec W, Bielińska-Sadkiewicz M.** Program kwalifikacji do leczenia kardiologicznego, interwencyjnego lub kardiochirurgicznego, przeprowadzonej w miejscu zamieszkania dziecka z wadą serca – w ocenie rodziców i dzieci w wieku szkolnym. *Standardy Medyczne* 2006: Vol. 3, Nr 1, s. 66–71.

**Kawalec W, Żuk M, Turska-Kmieć A, Błaż W, Kowalczyk M, Ziółkowska L, Jagiellovicz D, Dyga-Konarska M, Brodzikowska-Pytel A, Tobota Z.** Poprawa opieki kardiologicznej nad dzieckiem z patologią układu krążenia ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej wykrywalności i leczenia wad wrodzonych serca u dzieci. *Standardy Medyczne* 2006: Vol. 3, Nr 2, s. 140–146.  
**Błaż W, Kawalec W, Żuk M, Turska-Kmieć A.** Możliwości diagnostyczne przewodzonej wad wrodzonych serca w oddziale noworodkowym, wyniki programu POLKARD. *Standardy Medyczne* 2008: Vol. 5, Nr 1, s. 63–67.

Wdrożenie:

- Opracowano i wdrożono przesiewowy test pulsoksymetryczny dla wczesnego wykrywania przewodozależnych wad wrodzonych serca na oddziałach noworodkowych o różnym stopniu referencyjności, co umożliwia uzyskanie lepszych wyników leczenia. Program w latach 2003–2005 i 2006–2008 – koordynowany przez Klinikę Neonatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i nadzorowany przez Klinikę Kardiologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Łącznie programem objęto 52 993 noworodki. Przeprowadzony na dużej populacji noworodków w Polsce test pulsoksymetryczny, spełniający kryteria testu przesiewowego, okazał się przydatny jako wspomagający diagnostykę prenatalną oraz moduł diagnostyczny we wczesnym wykrywaniu początkowo bezobjawowych krytycznych wad wrodzonych serca w populacji polskich noworodków. Uzyskane dobre wyniki czułości i swoistości badania pulsoksymetrycznego pozwoliły na rekomendowanie go do zastosowania na oddziałach noworodkowych całego kraju. Na podstawie wyników tego programu Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. (ogłoszone 4 października 2012 r.) (Dziennik Ustaw poz. 1110, § 1. XII, ppkt 15) w ramach opieki nad noworodkiem nałożyło obowiązek wykonania u każdego noworodka przesiewowego badania pulsoksymetrycznego.
- Opracowano i wdrożono system szkolenia neonatologów w zagadnieniach kardiologii dziecięcej, co umożliwia wczesne wykrywanie wad serca i uzyskanie lepszych wyników leczenia.
- Opracowano i wdrożono nowatorski system opieki nad dzieckiem z wadą wrodzoną serca oparty na programie kwalifikacji do leczenia w miejscu zamieszkania dziecka z wadą serca.
- Opracowano i wdrożono rejestry komputerowe pacjentów z wadami wrodzonymi serca w ośrodkach kardiologii dziecięcej o różnym poziomie referencyjności, co może być wykorzystane w przyszłych wieloośrodkowych badaniach.
- Przeprowadzono analizę problemów diagnostyczno-terapeutycznych dzieci zgłaszających się do ośrodków kardiologii dziecięcej o różnym stopniu referencyjności oraz dzieci z krytycznymi wadami wrodzonymi serca.
- Opracowanie w ramach programu POLKARD oceny psychologicznej i metod wsparcia psychologicznego dla pacjentów z wadami wrodzonymi serca.

### **Realizacja projektu „System elektronicznych usług medycznych eSUM Dzieciaki Mazowska”.**

Data: 2007–2013 r.

Oryginalność: Program wsparcia informacyjnego adresowany do dzieci z patologią układu krążenia „INFOSERCE”.

Zasięg naukowy: prezentacja programu na szkoleniach i wykładach z zakresu kardiologii dziecięcej.

Wdrożenie: opracowanie i wdrożenie programu informacyjnego o patologii układu krążenia adresowanego do dzieci z uwzględnieniem rodzaju patologii serca, wieku dziecka, możliwości percepcji i zakresu zainteresowań. W przychodniach specjalistycznych IPCZD zainstalowano urządzenia informacyjne „PIAP” z gramami komputerowymi, które w formie zabawy dostarczają dzieciom wiedzy na temat patologii układu krążenia.

**Opracowanie i zastosowanie wyników analizy czynników niepomysłnego rokowania u dzieci z kardiomiopatią przerostową, ze szczególnym uwzględnieniem określenia ryzyka występowania nagłego zgonu sercowego.**

Data: 2005 r. – i nadal.

Oryginalność: po raz pierwszy w naszym kraju przeprowadzono analizę etiologii

choroby, określono jej fenotyp kliniczny, oceniono aktualne możliwości terapeutyczne oraz wyniki leczenia, a ponadto przedstawiono metody stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego w największej w Polsce grupie dzieci z kardiomiopatią przerostową.

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A, Boruc A, Daszkowska J, Bieganowska K, Kowalczyk M.** Czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową. *Standardy Medyczne Pediatria* 2009: Vol. 6, Nr 5, s. 823-828.

Petkow Dimitrow P, Chojnowska L, Rudziński T, Piotrowski W, **Ziółkowska L**, Wojtarowicz A, Wycisk A, Dąbrowska-Kugacka A, Nowalany-Kozielska E, Sobkowicz B, Wróbel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Łoboz-Grudzień K, Marchel M, Wysokiński A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *European Heart Journal* 2010: Vol. 31, Nr 24, s. 3084-3093.

**Ziółkowska L, Turska-Kmieć A, Boruc A, Daszkowska-York J, Biernatowicz M, Sobielarska-Łysiak D, Kowalczyk M, Bieganowska K, Kawalec W.** Obraz kliniczny kardiomiopatii przerostowej u dzieci – doświadczenia własne. *Postępy Nauk Medycznych* 2011: Vol. 24, Nr 12, s. 1008-1014.

**Ziółkowska L, Kowalczyk M, Bieganowska K, Kawalec W.** Aktualne metody terapeutyczne u dzieci z kardiomiopatią przerostową – doświadczenia własne. *Postępy Nauk Medycznych* 2014: Vol. 27, Nr 9, s. 611-616.

**Ziółkowska L, Turska-Kmieć A, Petryka J, Kawalec W.** Predictors of long-term outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology* 2016: Vol. 37, Nr 3, s. 448-458.

Wdrożenie: wyniki badań w sposób istotny wpłynęły na opracowanie standardu postępowania klinicznego w grupie dzieci z kardiomiopatią przerostową, w tym podkreślenie roli stratyfikacji ryzyka celem identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego. Protokół postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego był prezentowany na licznych kongresach kardiologicznych i pediatrycznych krajowych oraz zagranicznych.

**Wprowadzenie i zastosowanie metody przezskórnego usuwania uszkodzonych, źle działających czy zakażonych endokawitarnych elektrod do stałej stymulacji serca/defibrylujących.**

Data: 2007 r.

Oryginalność: do czasu wprowadzenia przez nas tej metody zabiegi takie u pacjentów pediatrycznych w kraju nie były wykonywane.

Zasięg naukowy: prezentacja na kongresach kardiologicznych krajowych i zagranicznych.

Wdrożenie: zastosowanie tej metody we wszystkich ośrodkach kardiologii pediatrycznej w kraju.

**Weryfikacja telemetrycznego zapisu EKG i ocena znaczenia tej metody w diagnostyce zaburzeń rytmu serca u dzieci.**

Data: 2008–2009 r.

Oryginalność: po raz pierwszy zweryfikowano telemetryczny system zapisu EKG ze standardowym holterowskim zapisem i oceniono jego istotną przydatność w diagnostyce zaburzeń rytmu serca (temat grantu wewnętrznego „Ocena przydatności telemetrycznego zapisu EKG u dzieci w rozpoznawaniu arytmii serca”).

Zasięg naukowy:

**Bieganowska K, Kaszuba A, Bieganowski M, Kaczmarek K.** Pocket ECG: A New Noninvasive Method for Continuous and Real-Time ECG Monitoring-Initial Results in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol* 2017 Mar; 38(3): 448-455.

Wdrożenie: stosowanie systemu telemetrycznego w pracy klinicznej.

Udział w projekcie TELEMARC dla dzieci (TELEMARC-D). Projekt prowadzony przez Instytut Kardiologii w Warszawie współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (poddziałanie I.3.1.) o pełnym tytule: „Optymalizacja diagnostyki i terapii zaburzeń rytmu serca i omdleń przy zastosowaniu inteligentnych rozwiązań telemetrycznych”.

Data: 2010–2014 r.

Oryginalność: ocena przydatności urządzeń telemetrycznych w diagnostyce częstoskurczu i omdleń u dzieci.

Zasięg naukowy:

**Bieganowska K, Miszczak-Knecht M, Brzezińska M, Posadowska M, Pręgowska K, Kaszuba A, Kowalik I, Bieganowski M, Szumowski Ł.** Usefulness of long-term telemetric electrocardiogram monitoring in the diagnosis of tachycardia in children with a medical history of palpitations. *Kardiologia Polska* 2021; 25, 79(2):129-138.

Wdrożenie: zastosowanie wyników projektu w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnopolskiej.

**Zastosowanie i wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej metody oceny mięśnia sercowego za pomocą rezonansu magnetycznego celem rozpoznania i monitorowania przebiegu leczenia u dzieci z chorobami mięśnia sercowego.**

Data: 2011 r.

Oryginalność: po raz pierwszy w Polsce rozpoczęliśmy rutynowe wykonywanie badań rezonansem magnetycznym serca u dzieci z chorobami mięśnia sercowego, takimi jak zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie oraz guzy serca. Z naszego ośrodka pochodzą pierwsze prace wykazujące przydatność obrazowania serca tą nieinwazyjną metodą w diagnostyce chorób mięśnia sercowego, szczególnie w kardiomiopatiach u dzieci.

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L, Śpiewak M, Małek Ł, Boruc A, Kawalec W.** The usefulness of cardiovascular magnetic resonance imaging in children with myocardial diseases. *Kardiologia Polska* 2015: Vol. 73, Nr 6, s. 419-428.

**Ziółkowska L, Petryka J, Boruc A, Kawalec W.** Comparison of echocardiography with tissue Doppler imaging and magnetic resonance imaging with delayed enhancement in the assessment of children with hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of Medical Science* 2017: Vol. 13, Nr 2, s. 328-336.

Wdrożenie: zastosowanie metody rezonansu magnetycznego serca w rutynowej praktyce klinicznej w IPCZD oraz w innych ośrodkach kardiologii dziecięcej w Polsce.

**Wprowadzenie i zastosowanie po raz pierwszy w kraju leczenia sympatektomią u dzieci ze złośliwą arytmia komorową.**

Data: 2014 r.

Oryginalność: zastosowanie torakoskopowej metody u dzieci, którą IP CZD wykonuje jako nadal jedyny ośrodek w Polsce

Zasięg naukowy: prezentacja wyników na licznych kongresach kardiologicznych w kraju i na świecie.



Wdrożenie: kwalifikacja do tego zabiegu dzieci z całego kraju i prowadzenie pacjentów po wykonanym zabiegu.

**Wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej leku iwabradyna**, którego skuteczność i bezpieczeństwo po raz pierwszy oceniono w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu klinicznym pt. „Określenie skutecznej i bezpiecznej dawki iwabradyny u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 18 roku życia, z kardiomiopatią rozstrzeniową i objawową przewlekłą niewydolnością serca”.

Data: 2014 r.

Oryginalność: Klinika Kardiologii IPCZD była jednym z trzech ośrodków w Polsce prowadzących ten projekt badawczy w populacji pediatrycznej. Okres realizacji w latach 2012–2014 r.

Zasięg naukowy: prezentacje i wykłady na temat zastosowania farmakoterapii iwabradyną na ogólnopolskich kongresach kardiologicznych i pediatrycznych.

Wdrożenie: zastosowanie leku iwabradyna w codziennej praktyce klinicznej w leczeniu niewydolności serca i tachyarytmii nadkomorowych.

**Ocena czynników prognostycznych w nabytych i wrodzonych chorobach serca u dzieci.**

Data: 2015 r.

Oryginalność: opracowanie i wprowadzenie współczesnych metod rozpoznawania, leczenia, ale przede wszystkim przewidywania i poszukiwania czynników prognostycznych, które mają wpływ na przebieg choroby i wyniki leczenia nabytych i wrodzonych chorób serca u dzieci.

Zasięg naukowy:

**Lidia Ziółkowska.** Warszawa: IPCZD; 21.05.2015 – rozprawa habilitacyjna.

Wdrożenie: zastosowanie i popularyzowanie metod umożliwiających identyfikację czynników niepomysłnego rokowania w zapaleniu mięśnia sercowego u dzieci, czynników ryzyka nagłego zgonu oraz zgonu z powodu niewydolności serca w kardiomiopatii przerostowej, określenie znaczenia choroby próchnicowej dla powstawania infekcyjnego zapalenia wsierdza oraz określenie znaczenia zaburzeń chromosomalnych dla przebiegu klinicznego i procesu leczenia wad wrodzonych serca.

**Udział w programie międzynarodowej, wielośrodkowej współpracy dotyczącej kanałopatii.**

Data: 2014–2018 r.

Oryginalność: poszerzenie wiedzy dotyczącej postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach rzadkich jakimi są kanałopatie.

Zasięg naukowy:

Bienias P, Kostera-Pruszczyk A, **Miszczak-Knecht M**, Ciurzyński M, Pruszczyk P. Propafenone is not effective for severe ventricular arrhythmias in Andersen-Tawil syndrome. Arch Med Sci 2018 Jan; 14(1): 248-250.

Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, Hathaway J, Vinocur JM, Etheridge SP, Potts JE, Maginot KR, Salerno JC, Cohen MI, Hamilton RM, Pflaumer A, Mohammed S, Kimlicka L, Kanter RJ, LaPage MJ, Collins KK, Gebauer RA, Temple JD, Batra AS, Erickson C, **Miszczak-Knecht M**, Kubuś P, Bar-Cohen Y, Kantoch M, Thomas VC, Hessling G, Anderson C, Young ML, Choi SHJ, Cabrera Ortega M, Lau YR, Johnsrude CL, Fournier A, Van Petegem F, Sanatani S. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. Europace 2018 Mar 1; 20(3): 541-547.

Wdrożenie: zastosowanie wyników w pracy klinicznej.

### **Wprowadzenie stosowania głowic przezklatkowych do echokardiografii trójwymiarowej (3-D) dla starszych i młodszych dzieci.**

Data: 2015 r.

Oryginalność: po raz pierwszy w Polsce zastosowano echokardiografię 3D w kardiologii dziecięcej w ocenie szczegółowej anatomii w wadach zastawkowych serca oraz w analizie wielkości i funkcji komór serca.

Zasięg naukowy: propagowanie echokardiografii 3D na wykładach w ramach Sekcji Echokardiografii i Sekcji Kardiologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Wdrożenie: zastosowanie echokardiografii 3D w codziennej praktyce klinicznej w wybranych patologich układu krążenia u dzieci.

### **Wprowadzenie stosowania głowicy przezprzełykowej do echokardiografii trójwymiarowej (3D) dla starszych dzieci.**

Data: 2015 r.

Oryginalność: zastosowanie echokardiografii 3D przezprzełykowej w ocenie przed i/lub w trakcie zabiegu przezskórnego lub kardiochirurgicznego.

Zasięg naukowy: prezentacja technik trójwymiarowych przy użyciu głowic przezprzełykowych w ramach warsztatów echokardiograficznych dla kardiologów dziecięcych.

Wdrożenie: zastosowanie echokardiografii 3D w codziennej praktyce klinicznej w wybranych patologich układu krążenia u dzieci.

### **Wprowadzenie metody oceniającej odkształcenie mięśnia lewej komory w obrazowaniu dwuwymiarowym (2D) u dzieci z różnymi patologiami układu krążenia oraz u dzieci leczonych onkologicznie z zastosowaniem leków o działaniu kardiotoksycznym.**

Data: 2016 r.

Oryginalność: zastosowanie metody oceniającej odkształcenie mięśnia lewej komory do oceny funkcji skurczowej u dzieci z różnymi patologiami układu krążenia oraz w okresie przed, w trakcie i po leczeniu onkologicznym.

Zasięg naukowy: propagowanie metod oceny odkształcenia mięśnia lewej komory na wykładach w ramach Sekcji Echokardiografii i Sekcji Kardiologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz w ramach warsztatów echokardiograficznych dla kardiologów dziecięcych.

**Mirecka-Rola A, Kowalczyk-Domała M, Brodzikowska-Pytel A, Ziółkowska L, Kansy A, Brzezińska-Rajsyzs G.** Echocardiographic features in infants with dilated cardiomyopathy treated with reversible pulmonary banding: a single – center experience (w trakcie publikacji w Echocardiography).

Wdrożenie: zastosowanie metod oceny odkształcenia mięśnia lewej komory w codziennej praktyce klinicznej w wybranych patologich układu krążenia oraz w okresie przed, w trakcie i po leczeniu onkologicznym u dzieci.

### **Wprowadzenie i zastosowanie badań genetycznych celem ustalenia etiologii molekularnej kardiomiopatii przerostowej u dzieci.**

Data: 2015 r.

Oryginalność: we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej IPCZD i Pracownią Diagnostyki Molekularnej IPCZD jako pierwsi w Polsce wprowadziliśmy do codziennej praktyki klinicznej badania genetyczne molekularne (autorski panel 1000 genów) w diagnostyce etiopatogenezy kardiomiopatii przerostowej u dzieci celem identyfikacji znanych i nowych czynników genetycznych oraz określenia jej profilu molekularnego, z wykorzystaniem nowoczesnych technologii

molekularnych sekwencjonowania następnej generacji (NGS) oraz sekwencjonowania całego eksomu (WES).

Zasięg naukowy:

**Ziółkowska L, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Wicher D.** Znaczenie badań genetycznych w diagnostyce i leczeniu kardiomiopatii przerostowej u dzieci. *Standardy Medyczne Pediatria* 2019: Vol. 16, Nr 4, s. 469-475.

**Wicher D, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Boruc A, Ziółkowska L.** Rodzinne badania przesiewowe i poradnictwo genetyczne u dzieci z kardiomiopatią przerostową. *Przegląd Pediatryczny* 2019: Vol. 48, Supl. 1, s. 88.

**Ziółkowska L, Mazurkiewicz Ł, Petryka J, Kowalczyk-Domagala M, Boruc A, Bieganowska K, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Śpiewak M, Miśko J, Marczak M, Brzezińska-Rajszyz G.** 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.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badań molekularnych w codziennej praktyce klinicznej celem określenia korelacji fenotyp–genotyp, przeprowadzenia badań przesiewowych w rodzinie oraz udzielenia wiarygodnego poradnictwa genetycznego dla rodziców chorego dziecka. Realizacja grantu statutowego pt. „Analiza profilu klinicznego i molekularnego kardiomiopatii przerostowej u dzieci” (S176/2018).

**Współpraca naukowa w ramach międzynarodowego, wielośrodkowego projektu badawczego EURObservational Research Programme Cardiomyopathy and Myocarditis Long-Term Registry** koordynowanego przez European Society of Cardiology in conjunction with the Working Group on Myocardial and Pericardial Disease.

Data: 2017–2019 r.

Oryginalność: po raz pierwszy opracowano europejskie wytyczne dotyczące etiologii, rozpoznawania i leczenia pacjentów pediatrycznych z zapaleniem mięśnia sercowego i kardiomiopatiami oraz przeprowadzono analizę wyników odległych zastosowanego leczenia.

Zasięg naukowy:

**Kaski J, Blanes J., Charron P, Elliott P, Tavazzi L, Tendra M, Laroche C, Maggioni A., Norrish G, Drago F, Bonnet D, Ziolkowska L, Limongelli G, Ojala T, Gorenflo M, Anastasakis A, Giannakopoulou A, Mostafa S, Caforio A.** Early insights into aetiology and management of children and adolescents with cardiomyopathies – The ESC EORP Cardiomyopathy and Myocarditis Registry (praca w trakcie publikacji).

Wdrożenie: zastosowanie wyników w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnopolskiej i światowej.

Wprowadzenie i zastosowanie badań genetycznych celem ustalenia etiologii molekularnej kardiomiopatii z niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci.

Data: 2018 r.

Oryginalność: we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej IPCZD i Pracownią Diagnostyki Molekularnej IPCZD wprowadziliśmy do codziennej praktyki klinicznej badania genetyczne molekularne w diagnostyce etiologii kardiomiopatii z niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci celem identyfikacji znanych i nowych czynników genetycznych oraz określenia jej profilu molekularnego z wykorzystaniem nowoczesnych technologii molekularnych sekwencjonowania następnej generacji (NGS) oraz sekwencjonowania całego eksomu (WES). Do chwili obecnej badaniami została objęta największa w Polsce grupa pacjentów pediatrycznych z tą chorobą.

Zasięg naukowy:

**Paszowska A, Mirecka-Rola A, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Mazurkiewicz Ł, Bieganowska K, Ziółkowska L.** Spectrum of clinical features and genetic profile of left ventricular noncompaction cardiomyopathy in children. *Cardiogenetics* 2021: Vol. 11, Nr 4, s. 191-203.

**Paszowska A, Sarnecki J, Mirecka-Rola A, Kowalczyk-Domagala M, Mazurkiewicz Ł, Ziółkowska L.** Imaging features of pediatric left ventricular noncompaction cardiomyopathy in echocardiography and cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2022: Vol. 9, Nr 3, Article 77.

**Paszowska A, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Mirecka-Rola A, Brzezinska M, Wicher D, Kostrzewa G, Sarnecki J, Ziółkowska L.** Clinical presentation of left ventricular noncompaction cardiomyopathy and bradycardia in three families carrying HCN4 pathogenic variants. *Genes* 2022: Vol. 13, Nr 3, Article 13030477.

**Piekutowska-Abramczuk D, Paszowska A, Ciara E, Frączak K, Mirecka-Rola A, Wicher D, Pollak A, Rutkowska K, Sarnecki J, Ziółkowska L.** Genetic profile of left ventricular noncompaction cardiomyopathy in children – a single reference center experience. *Genes – Basel* 2022 Jul 26; 13(8): 1334. doi: 10.3390/genes13081334.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badań molekularnych w codziennej praktyce klinicznej celem określenia korelacji fenotyp–genotyp, przeprowadzenia badań przesiewowych w rodzinie oraz udzielenia wiarygodnego poradnictwa genetycznego dla rodziców chorego dziecka. Realizacja grantu statutowego pt. „Analiza profilu klinicznego i molekularnego kardiomiopatii z niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci” (S177/2018).

**Wprowadzenie procedury operacyjnego założenia bandingu tętnicy płucnej u niemowląt i małych dzieci z kardiomiopatią rostrzeniową jako terapii pomostowej do przeszczepienia serca (współpraca z Kliniką Kardiologii i Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii IPCZD).**

Data: 2018 r.

Oryginalność: procedura opracowana przez Dietmara Schranza w Giessen (Niemcy). W Polsce jesteśmy jedynym ośrodkiem wykonującym zabieg w tym wskazaniu.

Zasięg naukowy: aktualnie trwa zbieranie danych w bazie międzynarodowej, zbiorcze wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Prezentacje i wykłady na kursach szkoleniowych dla kardiologów dziecięcych.

**Mirecka-Rola A, Kowalczyk-Domagala M, Brodzikowska-Pytel A, Ziółkowska L, Kansy A, Brzezińska-Rajsyzs G.** Echocardiographic features in infants with dilated cardiomyopathy treated with reversible pulmonary banding: a single – center experience (w trakcie publikacji w *Echocardiography*).

Wdrożenie: aktualnie w IPCZD wykonano 9 takich zabiegów. Procedura wykonywana jest u dzieci zakwalifikowanych do przeszczepu serca z jednoznacznie niekorzystnym rokowaniem. Spośród 9 pacjentów 3 zmarło, u pozostałych obserwowano znaczną poprawę jakości życia, co wobec praktycznego braku możliwości przeszczepienia serca u małych dzieci (brak dawców) jest wynikiem bardzo dobrym.

**Wprowadzenie metody oceniającej odkształcenie mięśnia prawej komory i obu przedsionków w obrazowaniu dwuwymiarowym (2D) u dzieci z różnymi patologiami układu krążenia.**

Data: 2019 r.

Oryginalność: zastosowanie metody oceniającej odkształcenie mięśnia prawej

komory do oceny funkcji skurczowej oraz odkształcenia obu przedsionków celem oceny funkcji rozkurczowej mięśnia komór u dzieci.

Zasięg naukowy: propagowanie metod oceny odkształcenia mięśnia prawej komory i obu przedsionków na wykładach w ramach Sekcji Echokardiografii i Sekcji Kardiologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz w ramach warsztatów echokardiograficznych dla kardiologów dziecięcych.

Wdrożenie: zastosowanie metod oceny odkształcenia mięśnia prawej komory i obu przedsionków w codziennej praktyce klinicznej w wybranych patologich układu krążenia u dzieci.

**Opracowanie pediatrycznego modelu stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową** w ramach współpracy w międzynarodowym, wielośrodkowym projekcie badawczym Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy Consortium: Developing a novel risk stratification model.

Data: 2019 r.

Oryginalność: udział w opracowaniu klinicznym pierwszego na świecie, pionierskiego modelu ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową (HCM Risk-Kids). W ramach projektu International Paediatric Hypertrophic Cardiomyopathy Consortium wprowadzono dane kliniczne 112 badanych i leczonych w IPCZD dzieci z kardiomiopatią przerostową (druga liczbowo największa grupa pacjentów po Great Ormond Street Hospital, London). Klinika Kardiologii była jedynym ośrodkiem kardiologii dziecięcej w Polsce uczestniczącym w pracach Paediatric Hypertrophic Cardiomyopathy Consortium.

Zasięg naukowy:

Norrish G, Ding T, Field E, Ziółkowska L, Olivotto I, Limongelli G, Anastasakis A, Weintraub R, Baigini E, Ragni L, Prendiville T, Duignan S, McLeod K, Iliina M, Fernandez A, Bokenkamp R, Baban A, Kubus P., Daubeney P. E.F, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Marrone Ch, Bhole V, Medrano C, Uzun O, Brown E, Gran F, Castro F J, Stuart G, Vignati G, Barriales-Villa R, Guereta LG, Adwani S, Linter K, Bharucha T, Garcia-Pavia P, Rasmussen TB, Calcagnino MM, Jones CB, De Wilde H, Toru-Kubo J, Felice T, Mogenes J, Mathur S, Reinhardt Z, O'Mahony C, Elliot PM, Omar RZ, Kaski JP. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiology* 2019; Vol. 4, Nr 9, s. 918-927.

Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziółkowska L, Olivotto I, Khraiche D, Limongelli G, Anastasakis A, Weintraub R, Biagini E, Ragni L, Prendiville T, Duignan S, McLeod K, Iliina M, Fernandez A, Marrone C, Bokenkamp R, Baban A, Kubus P, Daubeney P, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Klaassen S, Ojala T, Bhole V, Medrano C, Uzun O, Brown E, Gran F, Sinagra G, Castro F, Stuart G, Yamazawa H, Barriales-Villa R, Garcia-Guereta L, Adwani S, Linter K, Bharucha T, Gonzales-Lopez E, Siles A, Rasmussen T, Calcagnino M, Jones C, De Wilde H, Kubo T, Felice T, Popoiu A, Mogensen J, Mathur S, Centeno F, Reinhardt Z, Schouvey S, Elliott P, Kaski JP.

Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; Vol. 79, Nr 20, s. 1986-1997.

Wdrożenie: opracowanie pierwszego na świecie pediatrycznego modelu stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową (HCM Risk-Kids) jest krokiem milowym w kardiologii dziecięcej i nieocenionym, niezwykle przydatnym narzędziem diagnostycznym dla lekarzy opiekujących się dziećmi z kardiomiopatią przerostową. Wyniki tych badań zostały opublikowane w jednym z najbardziej renomowanych czasopism

amerykańskich JAMA Cardiology w 2019 r. oraz prezentowane na licznych kongresach kardiologicznych w Polsce i na świecie.

### **Opracowanie i określenie roli nowatorskich czynników prognostycznych w stratyfikacji ryzyka zgonu u dzieci z kardiomiopatią przerostową.**

Data: 2020 r.

Oryginalność: Z Kliniki Kardiologii IPCZD pochodzą pierwsze w Europie prace dotyczące nowych czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową, takich jak włóknienie mięśnia sercowego oceniane w badaniu rezonansem magnetycznym (Late Gadolinium Enhancement; LGE), niedokrwienie miokardium w badaniu perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) czy też parametry odkształcania mięśnia sercowego komór i przedsionków.

Zasięg naukowy:

Petryka-Mazurkiewicz J, Ziółkowska L, Kowalczyk-Domagała M, Mazurkiewicz Ł, Boruc A, Śpiewak M, Misko J, Bieganowska K, Marczak M, Brzezińska-Rajszyz G. LGE for risk stratification in primary prevention in children with HCM. JACC: Cardiovascular Imaging 2020: Vol. 13, Nr 12, s. 2684-2685.

Ziółkowska L, Boruc A, Sobieralska-Lysiak D, Grzyb A, Petryka-Mazurkiewicz J, Mazurkiewicz Ł, Brzezińska-Rajszyz G. 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.

Petryka-Mazurkiewicz J, Ziółkowska L, Mazurkiewicz Ł, Kowalczyk-Domagała M, Boruc A, Śpiewak M, Marczak M, Brzezińska-Rajszyz G. Right-ventricular mechanics assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in children with hypertrophic cardiomyopathy. PLoS One 2021: Vol. 16, Nr 3, s. E0248725.

Ziółkowska L, Mazurkiewicz Ł, Petryka J, Kowalczyk-Domagała M, Boruc A, Bieganowska K, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Śpiewak M, Miśko J, Marczak M, Brzezińska-Rajszyz G. 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.

Wdrożenie: zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej oceny nowych czynników prognostycznych w stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego u dzieci z kardiomiopatią przerostową. Wykazano, że nowe czynniki prognostyczne zwiększają zdolność przewidywania ryzyka nagłego zgonu sercowego w ciągu 5 lat oszacowanego w modelu pediatrycznym HCM Risk-Kids oraz wpływają niekorzystnie na rokowanie u dzieci z kardiomiopatią przerostową.

### **Ocena dobowej zmienności okresu repolaryzacji u dzieci z zespołem wydłużonego QT.**

Data: 2021 r.

Oryginalność: unikatowe, szerokie opracowanie pokazujące zmienność wielu parametrów okresu repolaryzacji w 24-godzinny zapisie EKG metodą Holtera u dzieci z zespołem wydłużonego QT.

Zasięg naukowy:

Katarzyna Pręgowska. Analiza dobowej zmienności okresu repolaryzacji u dzieci z zespołem wydłużonego QT – rozprawa doktorska.

Wdrożenie: zastosowanie wyników badania w codziennej pracy klinicznej.

**Opracowanie przez asystentów kliniki standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego, zapaleniem osierdzia, infekcyjnym zapaleniem wśierdzia, kardiomiopatią, nadciśnieniem płucnym, zespołem mikrodelecji 22q11.2 w zakresie związanym z patologią układu krążenia, zaburzeniami rytmu serca, omdleniami, w odległej obserwacji po operacji Fontany. Opracowanie standardów opieki nad noworodkami z wadami wrodzonymi serca oraz zaleceń dotyczących uprawiania sportu przez dzieci z wadami wrodzonymi serca.**

Data: 1990–2022 r.

Oryginalność: po raz pierwszy opracowano kompleksowe zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w wybranych patologiach układu krążenia u dzieci.

Zasięg naukowy: publikacje w czasopiśmie Standardy Medyczne – Pediatria oraz prezentacja na licznych kongresach kardiologicznych i pediatrycznych.

Wdrożenie: zastosowanie opracowanych standardów postępowania w codziennej praktyce klinicznej w skali ogólnokrajowej.

## **7.8. Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych (KROK)**

Bohdan Maruszewski

Wiele międzynarodowych, medycznych Towarzystw Naukowych przykładą istotną wagę do gromadzenia danych klinicznych w bazach danych, stając przed koniecznością rozwiązywania problemów związanych z klasyfikacjami, walidacją i analizą zgromadzonych danych. Szczególnego znaczenia nabiera analiza danych o tych problemach medycznych, które należą do szczególnie istotnych społecznie, jak umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego będąca najważniejszą przyczyną umieralności w populacji polskiej.

W celu rejestracji danych dotyczących leczenia kardiochirurgicznego w Polsce stworzono elektroniczną platformę do gromadzenia danych na temat tych operacji w sposób jednorodny. Tak powstał, na polecenie ministra zdrowia prof. Zbigniewa Religi Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych, KROK. Wszystkie ośrodki kardiochirurgii w Polsce zostały wyposażone w jednolity sprzęt komputerowy i oprogramowanie do gromadzenia danych. Celem rejestru jest zbieranie kompletnych danych o przebiegu leczenia kardiochirurgicznego i jego wynikach u wszystkich polskich pacjentów, dorosłych i dzieci, operowanych we wszystkich ośrodkach kardiochirurgii, publicznych i niepublicznych. Przekazywanie tych danych stało się obowiązkowe.

Projekt jest prowadzony od chwili powstania przez Klinikę Kardiochirurgii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, pod kierownictwem prof. Bohdana Maruszewskiego. Jest to wynikiem doświadczeń zebranych przez prof. Maruszewskiego podczas kierowania od 1999 r. Europejską Bazą Danych Operacji Wad Serca u dzieci. Kierownik Kliniki Kardiochirurgii IPCZD prof. dr hab. med. Bohdan Maruszewski pełni, m.in. w związku z doświadczeniem w tej dziedzinie, wiele funkcji międzynarodowych, w tym był wieloletnim dyrektorem Bazy Danych Operacji Serca u Dzieci EACTS, potem ECHSA Congenital Database oraz członkiem Komitetów Baz Danych EACTS i STS (USA). Koordynatorem bazy i osobą odpowiedzialną za jej obsługę i rozwój informacyjny jest dr Zdzisław Tobota.

Rejestr KROK został zbudowany na bazie tych wszystkich doświadczeń organizacyjnych i technicznych. Rejestr gromadzi dane od stycznia 2006 r., rocznie zbierając dane o 24 do 27 tysięcy operacji kardiochirurgicznych wykonanych w Polsce. Na bazie tych danych powstają raporty półroczne i roczne, które są omawiane na spotkaniach Stowarzyszenia Klub Kardiochirurgów Polskich. Raporty „Kardiochirurgia Polska” zawierają nie tylko zgromadzone dane o przebiegu leczenia i wynikach operacji kardiochirurgicznych, ale

prezentują analizę porównawczą wyników leczenia pomiędzy ośrodkami, a także ustalają statystycznie dopuszczalne granice odchyżeń od wartości średnich dla każdego ośrodka. Pozwala to na szczegółową ocenę jakości leczenia w każdym ośrodku kardiologii w Polsce. W 2022 r. zaprezentowano i omówiono 16. raport rejestru KROK. Raporty każdego roku są również przekazywane Ministrowi Zdrowia i Prezesowi Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rejestr działa we współpracy z Centrum E-Zdrowia (wcześniej CSiOZ) i używa infrastruktury informatycznej tej jednostki Ministerstwa Zdrowia.

Przez 16 lat funkcjonowania rejestr KROK zgromadził dane o blisko 400 000 operacji kardiologicznych, które stanowią znakomity, niedostępny w innych krajach, materiał badawczy. Dane dotyczące niepowodzeń wczesnych i odległych są weryfikowane na podstawie numeru PESEL. W ramach działania rejestru powołano zespoły badawcze, zajmujące się szczególnymi tematami badawczymi. Nad pracą zespołów czuwa Rada Naukowa rejestru. Efektem prac zespołów badawczych jest 12 publikacji w międzynarodowych czasopiśmie naukowych w Europie i USA. Prace powstałe na bazie danych z rejestru KROK były kilkakrotnie wygłaszane podczas najważniejszych zjazdów naukowych. Obecnie kilka nowych prac jest w okresie przygotowań i/lub zgłaszania do publikacji.

## 7.9. Choroba Kawasaki i inne zapalenia naczyń

Piotr Buda

IPCZD stanowi wiodący w kraju ośrodek w zakresie diagnostyki i leczenia dzieci z chorobą Kawasaki oraz zapaleń naczyń o typie choroby Kawasaki. Do efektów współpracy Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych oraz Kliniki Kardiologii IPCZD, a także innych ośrodków należą:

1. identyfikacja polimorfizmów potencjalnie predysponujących polskie dzieci do rozwoju choroby Kawasaki,
2. szczegółowa analiza porównawcza międzynarodowych zaleceń dotyczących postępowania w chorobie Kawasaki,
3. charakterystyka kliniczna największej w Polsce grupy dzieci z chorobą Kawasaki,
4. charakterystyka kliniczna dzieci z zespołem aktywacji makrofagów w przebiegu wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19 (PIMS-TS),
5. propozycja schematu leczenia u dzieci z PIMS-TS z zajęciem układu krążenia uwzględniającego ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów na korzyść leczenia biologicznego.

Piśmiennictwo

Buda P, Chyb M, Smorzewska-Kiljan A, Wieteska-Klimczak A, Paczesna A, Kowalczyk-Domagala M, Okarska-Napierała M, Sobalska-Kwapis M, Grochowalski Ł, Słomka M, Sitek A, Książyk J, Strapagiel D. Association Between rs12037447, rs146732504, rs151078858, rs55723436, and rs6094136 Polymorphisms and Kawasaki Disease in the Population of Polish Children. *Front Pediatr* 2021 Feb 22; 9: 624798. doi: 10.3389/fped.2021.624798. PMID: 33692975; PMCID: PMC7937642.

Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książyk J. Anti-inflammatory Treatment of Kawasaki Disease: Comparison of Current Guidelines and Perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2021 Nov 30; 8: 738850. doi: 10.3389/fmed.2021.738850. PMID: 34917629; PMCID: PMC8669475.

Smorzewska-Kiljan A, Marszał M, Friedman-Gruszczynska J, Wieteska-Klimczak A, Książyk J, Jaworski M, Buda P. Clinical characteristics of Kawasaki disease in Polish children: A retrospective study. *Kardiologia Polska* 2022; 80(6): 657-663. doi: 10.33963/KP.a2022.0090. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35380006.



Buda P, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Czerwińska E, Ludwikowska K, Szenborn L, Gowin E, Okarska-Napierała M, Kuchar E, Książyk J. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Front Pediatr* (in press) doi: 10.3389/fped.2022.981711.

Buda P, Żuk M, Wieteska-Klimczak A, Kowalczyk-Domagala M, Ziolkowska L, Migdał A, Powichrowska Z, Friedman-Gruszczynska J, Gietka P, Wolska-Kuśnierz B, Marszał M, Smorczevska-Kiljan A, Książyk J. Postępowanie w wieloukładowym zespole zapalnym u dzieci związanym z COVID-19 z zajęciem układu krążenia – streszczenie protokołu badania naukowego. *Standardy Medyczne Pediatria* 2021: Vol. 18, Nr 4, s. 645-653.

## 7.10. Choroby narządu wzroku

Wojciech Hautz

Od początku działalności Klinika Okulistyki IPCZD zajmuje się diagnostyką i leczeniem schorzeń okulistycznych w pełnym zakresie. W pierwszych latach działalności zostały wprowadzone nowatorskie jak na tamte lata techniki operacji zaćmy: pars plana lentektomia, oraz jaskry: trabekulektomia z trabekulotomią (prof. Bolesław Kornacki). W kolejnych latach w Klinice wykonano pierwsze w Polsce operacje zaćmy z wszczepem sztucznych soczewek oraz wtórne operacje podszycia sztucznych soczewek w bezsoczewkowości pooperacyjnej (prof. Marek Prost).

Klinika stała się głównym ośrodkiem leczenia retinopatii wcześniaków w Polsce – zastosowano pierwsze w Polsce leczenie laserowe u tych pacjentów. W Klinice jako w jednym z pierwszych ośrodków w Polsce zastosowano i stosuje się nadal najnowsze leczenie retinopatii lekami anti-VEGF.

Od wielu lat Klinika Okulistyki jest wiodącym ośrodkiem leczenia guzów wewnątrzgałkowych. W ostatnim 30-leciu dokonał się ogromny postęp w leczeniu siatkówczaka u dzieci. Jeszcze do niedawna podstawą leczenia był zabieg chirurgiczny polegający na enukleacji (usunięciu) chorej gałki ocznej (lub dwóch w przypadku obustronnej postaci choroby). Obecnie stosowane metody leczenia umożliwiają nie tylko zachowanie życia pacjenta, ale również gałki ocznej, a nawet użytecznego widzenia. Te metody to chemioterapia systemowa oraz leczenie miejscowe: termoterapia laserowa, krioterapia, brachyterapia oraz chemioterapia miejscowa. Ta ostatnia metoda wprowadzona w ostatnich latach umożliwia podanie wysokiego stężenia leku przeciwnowotworowego bezpośrednio do gałki ocznej, co zwiększa skuteczność terapii i ogranicza jej skutki uboczne. Jest to metoda uznana i wprowadzona już w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Od 2017 r. finansowana jest ze środków publicznych, dzięki czemu dzieci z retinoblastoma mają dostęp do bezpłatnego leczenia w ramach ubezpieczenia. Instytut jest jedynym ośrodkiem w Polsce stosującym tę najnowocześniejszą technikę leczenia siatkówczaka.

W Klinice Okulistyki stosowana jest metoda endoskopowego leczenia niedrożności dróg łzowych (jedyne ośrodek stosujący tę metodę u dzieci w Polsce).

Klinika zajmuje się leczeniem chirurgicznym zaćmy, jaskry, zęza, odwarstwienia siatkówki, niedrożności dróg łzowych, guzów przedniego i tylnego odcinka oka, anomalii rozwojowych gałki ocznej. W ośrodku leczy się zachowawczo pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej, zapaleniem nerwu wzrokowego, schorzeniami siatkówki, błony naczyniowej, rogówki i wszelkimi innymi patologiami gałki ocznej.

Piśmiennictwo

Olechowski A, Gołębiwska J, Brydak-Godowska J, Hautz W, Larochelle MB. Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Retina* 2022 May 1; 42(5): 1001-1004. doi:10.1097/IAE.0000000000003229. PMID: 34101695.

Czeszyk A, Hautz W, Jaworski M, Bulsiewicz D, Czech-Kowalska J. Morphology and vessel density of the macula in preterm children using optical coherence tomography

angiography. *Journal of Clinical Medicine* 2022; Vol. 11, Nr 5, Article 1337. PMID: PMC8911277 doi:10.3390/jcm11051337 PMID: 35268428.

**Cieślík K, Rogowska A, Danowska M, Trocka K, Rutynowska O, Dembowska-Bagińska B, Hautz W.** Evaluation of efficacy of indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy as a single treatment for recurrence of intraocular retinoblastoma. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica* 2022; Vol. 124, Nr 1, s. 31-35. doi:10.5114/ko.2021.111472.

**Czeszyk A, Hautz W, Jaworski M, Bulsiewicz D, Czech-Kowalska J.** Morphology and Vessel Density of the Macula in Preterm Children Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med* 2022 Feb 28; 11(5): 1337. doi: 10.3390/jcm11051337. PMID: 35268428; PMID: PMC8911277.

**Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziółkowska L.** Choroidal thickness changes in children with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Int Ophthalmol* 2021 Jun; 41(6): 2167-2177. doi: 10.1007/s10792-021-01774-5. Epub 2021 May 9. PMID: 33966146; PMID: PMC8172512.

**Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Wicher D, Młynek M, Wyszyńska M, Rogowska A, Jędrzejczak-Młodziejewska J, Danowska M, Czeszyk A.** Coexistence of bilateral macular edema and pale optic disc in the patient with Cohen syndrome. *Open Med (Wars)* 2021 Jan 19; 16(1): 156-160. doi: 10.1515/med-2021-0208. PMID: 33542958; PMID: PMC7819545.

**Rogowska A, Obrycki Ł, Kułaga Z, Kowalewska C, Litwin M.** Remodeling of Retinal Microcirculation Is Associated With Subclinical Arterial Injury in Hypertensive Children. *Hypertension* 2021 Apr; 77(4): 1203-1211. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16734. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33583198.

**Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziółkowska L.** The Impact of Chronic Heart Failure on Retinal Vessel Density Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography in Children with Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021 Jun 16; 10(12): 2659. doi:10.3390/jcm10122659. PMID: 34208770; PMID: PMC8235508.

**Hautz W, Gołębowska J, Czeszyk-Piotrowicz A.** Optical coherence tomography-based angiography in retinal artery occlusion in children. *Ophthalmic Research* 2018; Vol. 59, Nr 4, s. 177-181. doi:10.1159/000484351.

**Hautz W, Gołębowska J, Kocyla-Karczarewicz B.** Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in monitoring Coats' disease. *Journal of Ophthalmology* 2017; Vol. 2017, s. e7849243. PMID: 28377823.

**Gołębowska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, Groszek A, Szalecki M, Hautz W.** Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One* 2017; Vol. 12, Nr 10, s. e0186479. PMID: 29053718 doi:10.1371.

## 7.II. Zdrowie psychiczne a somatyczne

Anna Jakubowska-Winecka

Działalność kliniczna Zakładu Psychologii Zdrowia IPCZD obejmuje równolegle dwa obszary: opiekę ambulatoryjną i szpitalną. Oprócz diagnozy, poradnictwa, psychologicznej opieki środowiskowej, wsparcia i pomocy psychologicznej dla dzieci chorych i ich rodziców prowadzona jest psychoterapia (przez certyfikowanych psychoterapeutów), regularnie odbywają się superwizje. Działania obejmują zastosowanie i tworzenie wiedzy psychologicznej we wszystkich aspektach zdrowia.

Głównym nurtem aktywności jest współpraca psychologów z zespołami medycznymi, która polega na aktywnej roli psychologa w procesie leczenia. Spektrum problemów, a tym samym spektrum działań psychologicznych jest bardzo szerokie. Podopiecznymi są dzieci od wieku noworodkowego do dorosłości z bardzo różnymi przewlekłymi chorobami, w tym także chorobami

rzadkimi oraz takimi, które w Polsce są leczone tylko w IPCZD, np. metodą transplantacji narządów. Opracowane zostały standardy diagnozy i opieki psychologicznej nad dziećmi z przewlekłymi chorobami, m.in. z cukrzycą, ze schyłkową niewydolnością narządów, zaburzeniami karmienia, otyłością, standardy opieki na pacjentami po transplantacji nerki i wątroby, nad dziećmi kwalifikowanymi do leczenia metodą wentylacji domowej, leczonymi onkologicznie i po zabiegach neurochirurgicznych.

W kręgu naszych zainteresowań badawczych znajduje się optymalizacja efektów leczenia, w tym zagadnienia współpracy pomiędzy chorym dzieckiem i jego rodziną a zespołem leczącym, zagadnienia jakości życia dzieci leczonych różnymi metodami, identyfikacji psychologicznych zasobów w procesie radzenia sobie z chorobą.

Zakład Psychologii Zdrowia prowadzi także aktywność szkoleniową i dydaktyczną. Od 2005 r. przyjęto na praktyki zawodowe 120 studentów psychologii i 138 magistrów psychologii w ramach specjalizacji z psychologii klinicznej. Psycholodzy z zespołu są kierownikami specjalizacji z psychologii klinicznej. Przeprowadzono wykłady i warsztaty psychologiczne dla lekarzy, pielęgniarek i innych pracowników medycznych w zakresie komunikowania się z pacjentami i profilaktyki stresu i wypalenia zawodowego. Specyficznym obszarem aktywności i zainteresowań oraz współpracy z innymi ośrodkami są psychologiczne aspekty transplantacji narządów od zmarłych i od żywych dawców. W tym obszarze od 30 lat realizowana jest współpraca z Polską Unią Medycyny Transplantacyjnej oraz z Warszawskim Uniwersytemem Medycznym.

W polskiej ochronie zdrowia Zakład Psychologii Zdrowia IPCZD jest jednym z niewielu zespołów psychologicznych stanowiących odrębną, autonomiczną strukturę. Wypracowany w zespole model pracy psychologów stanowi wzór dla wielu placówek pediatrycznych w Polsce.

Dbamy o wysokie standardy naszej pracy i o to, aby w leczeniu chorych korzystać z najnowszej wiedzy psychologicznej. Stosujemy nowe metody diagnostyczne i sprawdzone metody pracy z pacjentem. Nasz 23-osobowy zespół jest bardzo dobrze wykształcony i składa się z:

- 11 psychologów z tytułem zawodowym specjalista psycholog kliniczny,
- 4 psychologów z tytułem zawodowym psycholog kliniczny,
- 5 psychologów z tytułem psycholog psychoterapeuta,
- 4 psychologów z tytułem doktora nauk humanistycznych.

Nie mamy etatów naukowych, ale angażujemy się we współpracę naukową, także międzynarodową, z wieloma klinikami Instytutu: Neurologii i Epileptologii; Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii; Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka; Onkologii, Immunologii; Rehabilitacji; Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych; Zakładem Genetyki Medycznej. Prowadzimy też własne badania statutowe. Uczestniczymy w projekcie dotyczącym wdrożenia modelu „Środowiskowego Centrum Zdrowia Psychicznego dla dzieci i młodzieży, opracowanego w projekcie POWER „Deinstytucjonalizacja usług świadczonych na rzecz osób z zaburzeniami i chorobami psychicznymi”.

Publikujemy wyniki badań, uczestniczymy w konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych. W bazie publikacji Expertus znajduje się 360 pozycji autorstwa członków naszego zespołu o łącznej wartości IF 287.019. Pracownicy naszego Zakładu są laureatami wyróżnień i nagród m.in. ministra zdrowia oraz towarzystw medycznych, konsultantami Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

W Zakładzie Psychologii Zdrowia realizowano następujące projekty:

- Ocena neurologiczna i elektroencefalograficzna dzieci i młodzieży ze specyficznymi zaburzeniami poznawczymi – badanie prospektywne.
- Neuropsychologiczna ocena następstw nagłego zatrzymania krążenia.
- Poznawcze i emocjonalne funkcjonowanie młodzieży z napadowym częstoskurczem.
- Ocena neurologiczna i elektroencefalograficzna dzieci i młodzieży ze specyficznymi zaburzeniami poznawczymi – badanie prospektywne.
- Usprawnianie funkcji słuchowych i fonologicznych dzieci z centralnymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego (CAPD) z wykorzystaniem treningów słuchowych.
- Postawy wobec choroby u dzieci ze zwężeniem zastawki aortalnej.
- Jakość życia dzieci i młodzieży ze stymulatorem serca.
- Potrzeby dzieci i młodzieży z zaburzeniami rytmu serca i ich rodziców w zakresie informacji o chorobie i leczeniu, przed i po implantacji stymulatora.
- Omdlenia u dzieci.
- Ocena wyników domowego leczenia dzieci z przewlekłą niewydolnością oddechową.
- Ocena wpływu wczesnej rehabilitacji na poprawę stanu zdrowia dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi spowodowanymi zakażeniami wrodzonymi z grupy TORCH.
- Ocena efektywności metody endoskopowej we wspomaganiu leczenia otyłości u nastolatków.
- Ocena dynamiki rozwoju umysłowego u chorych z zespołem Nijmegen.
- Poznawcze i emocjonalne funkcjonowanie młodzieży z napadowym częstoskurczem.
- Ocena układu krążenia u dzieci z zespołem Marfana.
- Leczenie prenatalne wrodzonego przerostu nadnerczy oraz obserwacja rozwoju dzieci leczonych *in utero*.
- Ocena jakości życia dzieci po operacjach nowotworów mózgu w obserwacji odległej – stan aktualny, główne problemy, możliwości poprawy sytuacji zastanej.
- Ocena neurologiczna i elektroencefalograficzna dzieci i młodzieży ze specyficznymi zaburzeniami poznawczymi – badanie prospektywne.
- Usprawnianie funkcji słuchowych i fonologicznych dzieci z centralnymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego (CAPD) z wykorzystaniem treningów słuchowych.
- Ocena efektywności wieloletniego leczenia pacjentów z wybranymi wrodzonymi błędami metabolizmu: deficytem biotynidazy, leucynozą, kwasicą propionową, izowalerianową i acydurią glutarową typu I.
- Ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu I.
- Ocena efektywności metody endoskopowej we wspomaganiu leczenia otyłości u nastolatków.
- Opracowanie standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z ceroidolipofuscynozą (CLN2).

- Optymalizacja leczenia żywieniowego w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci (IBD).
- Stan zdrowia psychicznego i poczucie własnej skuteczności u matek dzieci żywionych parenteralnie.

## 7.12. Optymalizacja diagnostyki i leczenia patologii okresu noworodkowego

Anna Dobrzańska, Dariusz Gruszfeld, Justyna Czech-Kowalska, Anna Niezgodą, Julita Latka-Grot

### Powstanie Kliniki

Od czasu otwarcia Centrum Zdrowia Dziecka w 1977 r. aż do roku 1995 w strukturze organizacyjnej Instytutu nie było odrębnego oddziału dedykowanego noworodkom. W tym czasie noworodki hospitalizowane były w Oddziale V Zachowawczym, a następnie w Klinice Niemowlęcej. W 1995 r. ówczesny dyrektor Centrum Zdrowia Dziecka prof. Paweł Januszewicz wyraził zgodę na wydzielenie części pomieszczeń z Kliniki Niemowlęcej i utworzenie odrębnego Oddziału Patologii Noworodka. Pierwszy kierownik Kliniki – prof. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska – na tak zaadaptowanej powierzchni zorganizowała 12-stanowiskowy oddział dla chorych noworodków, wyposażony w 2 respiratory, który leczył rocznie ok. 400 dzieci. Zapotrzebowanie na kompleksowe leczenie noworodków było dużo większe.

Przez 11 lat trwały starania o utworzenie w Instytucie Kliniki Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka z prawdziwego zdarzenia, w pełni wyposażonej w nowoczesny sprzęt. Intensywny rozwój zawodowy lekarzy i pielęgniarek Kliniki pozwolił stworzyć świetnie wyszkolony zespół gotowy do kompleksowego leczenia najcięższych chorych dzieci.

W 2006 r. Fundacja Polsat zbudowała Klinikę Intensywnej Terapii Noworodka obejmującą 31 stanowisk, w tym 12 intensywnej terapii, na niewykorzystanej dotychczas powierzchni II piętra głównego budynku Centrum Zdrowia Dziecka. Minister zdrowia, pan prof. Zbigniew Religa, wyasygnował środki finansowe na wyposażenie Kliniki w nowoczesny sprzęt. Już w 2014 r., czyli po 8 latach funkcjonowania Kliniki w nowym kształcie, wychodząc naprzeciw rosnącym potrzebom, Fundacja Polsat sfinansowała powstanie kolejnych 6 stanowisk intensywnej terapii oraz wyposażyła je w najnowocześniejszy sprzęt.

W 2016 r., dzięki staraniom prof. Dobrzańskiej i zaangażowaniu Fundacji Polsat, podjęto decyzję o dalszej rozbudowie Kliniki. Zaadaptowano nowe pomieszczenia na I piętrze Instytutu i zwiększono liczbę stanowisk o kolejne 20 miejsc dedykowanych dla noworodków wymagających kompleksowej diagnostyki i leczenia. W ten sposób w ciągu 22 lat Klinika pod kierownictwem prof. Anny Dobrzańskiej zwiększyła liczbę stanowisk z 12 do 57 i stała się największą i najnowocześniejszą Kliniką Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka w Polsce, funkcjonującą bez zaplecza położniczego. Obecnie w Klinice leczymy rocznie ok. 2000 chorych noworodków, kierowanych nie tylko z województwa mazowieckiego, ale również innych regionów Polski.

### Profil działalności klinicznej

Klinika specjalizuje się w kompleksowym leczeniu najcięższych schorzeń i wad wrodzonych u noworodków. Zakres działalności klinicznej obejmuje:

- diagnostykę i leczenie zakażeń wrodzonych z grupy TORCH. Klinika jest wiodącym ośrodkiem w zakresie leczenia wrodzonej cytomegalii i toksoplazmozy, wykorzystuje kompleksową, nowoczesną diagnostykę (MRI, EEG, metody PCR) i nowatorskie metody leczenia monitorowanego. Nasz ośrodek jest autorem obowiązujących standardów postępowania w tych zakażeniach,

opublikowanych pod patronatem Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego w 2021 r.;

- diagnostykę i leczenie zaburzeń neurologicznych u noworodków, jak: stany napadowe, wiotkość wrodzona, krwawienia śródmózgowe czy ciężkie niedotlenienie okołoporodowe. Stosujemy procedurę hipotermii leczniczej całego ciała, dysponujemy sprzętem do wykonywania przyłóżkowych zapisów aEEG oraz osobną pracownią EEG z możliwością wykonania 24-godzinnego zapisu wideo-EEG;
- diagnostykę i leczenie chorób metabolicznych, w tym ostrych zespołów intoksykacji z zastosowaniem metod inwazyjnych (hemodializa),
- diagnostykę i leczenie wad wrodzonych u noworodków: wady serca, płuc, przewodu pokarmowego, układu moczowego, moczopłciowego i ośrodkowego układu nerwowego, przy zastosowaniu nowoczesnej diagnostyki obrazowej i laboratoryjnej, w tym metabolicznej i genetycznej;
- diagnostykę i leczenie noworodków z niewydolnością nerek – we współpracy z Kliniką Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego stosujemy przyłóżkowo różne formy terapii nerkozastępczej (dializa otrzewnowa, hemodializa czy hemodiafiltracja);
- diagnostykę i leczenie nowotworów u noworodków we współpracy z Kliniką Onkologii i klinikami zabiegowymi,
- wielospecjalistyczną diagnostykę i leczenie chorób wątroby (cholestaza) oraz niewydolności wątroby; we współpracy z Kliniką Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów oraz Kliniką Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii przeprowadzono unikatowe w Polsce przeszczepy wątroby w wieku noworodkowym;
- diagnostykę i leczenie malfornacji naczyńiowych OUN (w tym zabiegi embolizacji naczyń mózgowych) we współpracy z Kliniką Neurochirurgii;
- leczenie zabiegowe wodogłowia wrodzonego i pokrwotocznego (drenaż zewnętrzny, implantacja zbiornika Rickhama/zastawki komorowo-otrzewnowej) we współpracy z Kliniką Neurochirurgii;
- leczenie retinopatii wcześniaczej z zastosowaniem laserowej fotokoagulacji siatkówki lub dogołąkowego podawania ranibizumabu – we współpracy z Kliniką Okulistyki;
- leczenie niewydolności oddechowej z możliwością zastosowania wszystkich dostępnych technik wentylacji i wsparcia oddechu oraz terapii wziewnym tlenkiem azotu;
- kompleksową opiekę nad noworodkiem wymagającym zabiegów operacyjnych: diagnostyki wstępnej, przygotowania do zabiegu – w tym kaniulacji centralnej, opieki pooperacyjnej, obserwacji kontrolnej powypisowej w ramach Poradni Konsultacyjnej działającej przy Klinice.

W Klinice realizowana jest idea jej pierwszego kierownika – pani prof. Anny Dobrzańskiej – mówiącą, że noworodek powinien pozostawać pod stałą opieką wyspecjalizowanego zespołu neonatologów, który ściśle współpracuje w ramach diagnostyki i leczenia ze specjalistami z różnych dziedzin medycyny. Taką unikatową możliwość interdyscyplinarnej opieki nad noworodkiem na bazie Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka we współpracy ze specjalistami z pozostałych Klinik zachowawczych oraz zabiegowych daje nasz Instytut z całym specjalistycznym zapleczem diagnostycznym. Tworzymy zespoły leczące ze specjalistami dziedzin zabiegowych: z Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Kliniki Kardiochirurgii, Kliniki

Neurochirurgii, Kliniki Urologii Dziecięcej, Kliniki Okulistyki, Oddziałem Laryngologii oraz specjalistami z dziedzin zachowawczych: Kliniki Neurologii i Epileptologii, Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Kliniki Onkologii, Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Kliniki Endokrynologii i Diabetologii, Kliniki Immunologii.

Zespół lekarski Kliniki tworzą neonatolodzy, pediatrizy oraz kardiolog dziecięcy. Personel Kliniki wykonuje przyłóżkowe badania USG w pełnym zakresie, w tym badania dopplerowskie, badania ECHO serca przedzabiegowe i pozabiegowe, kaniulację naczyń centralnych, w tym implantację cewników do hemodializy/hemodiafiltracji, biopsję szpiku. Doskonale wykształcony i doświadczony zespół pielęgniarski zapewnia opiekę nad noworodkiem na najwyższym poziomie.

Zespół Kliniki uzupełniają: fizjoterapeuci, dietetyk i psycholog kliniczny.

### **Kierunki badań naukowych, prowadzone projekty badawcze, implikacje kliniczne**

Klinika Neonatologii, Patologii i intensywnej Terapii Noworodka IPCZD od początku swojego istnienia była miejscem nie tylko działalności klinicznej, ale również miejscem stworzonym do intensywnego rozwoju zawodowego, w tym naukowego. Bogate doświadczenie kliniczne szło w parze z zaangażowaniem w opracowywanie standardów postępowania, rekomendacji, planowaniem i realizacją projektów naukowych oraz wdrażaniem wyników do praktyki klinicznej.

#### **1) Optymalizacja diagnostyki i leczenia wrodzonej toksoplazmozy.**

IPCZD jest jednym z wiodących w kraju ośrodków w zakresie diagnostyki i leczenia noworodków z toksoplazmozą wrodzoną, zapewniając jednocześnie długofalową opiekę specjalistyczną dla tych pacjentów. Zakumulowane wieloletnie doświadczenie oraz wyniki prowadzonych badań dotyczą:

- charakterystyki klinicznej największej w Polsce grupy dzieci z wrodzoną toksoplazmozą,
- szczegółowej analizy porównawczej międzynarodowych zaleceń dotyczących postępowania oraz aktualnie obowiązujących w Polsce, z postulatem o potrzebie ich zmian,
- wdrożenia do praktyki klinicznej nowej metody diagnostycznej w postaci testu Westernblot,
- poszukiwania nowych markerów zarażenia wrodzonego i powiązanie ich z przebiegiem klinicznym zarażenia (badania w toku),
- opracowania standardu postępowania dla neonatologów dotyczącego diagnostyki i leczenia toksoplazmozy wrodzonej.

Granty:

- Statutowe zadanie badawcze (2005–2007). Ocena zastosowania immunoblottingu we wczesnym rozpoznaniu toksoplazmozy wrodzonej. Kierownik: **A. Dobrzańska**, główny wykonawca: **A. Niezgoda**.
- Statutowe zadanie badawcze 242/16 (2016–2019). Porównanie profilu odpowiedzi IgG/IgM u matki i dziecka z użyciem techniki Western-Blot we wczesnej diagnostyce wrodzonej toksoplazmozy. Kierownik: **A. Dobrzańska**, główny wykonawca: **A. Niezgoda**.
- Zadanie młodego badacza nr M44/2019 (lata 2019 – i nadal). Wykorzystanie oznaczeń stężenia neopteryny oraz metabolitów tryptofanu w diagnostyce cytomegalii i toksoplazmozy w okresie noworodkowym. Kierownik: **J. Czech-Kowalska**, główny badacz: **A. Pietrzyk**.

Piśmiennictwo

**Dobrzańska A, Niezgoda A, Janowska J, Jędrzejczak A.** Toksoplazmoza wrodzona - rozpoznawanie i wskazania do leczenia. *Klinika Pediatryczna* 2003; Vol. 11, Nr 5 zjazdowy, s. 570-575.

**Niezgoda A, Dobrzańska A.** Toksoplazmoza wrodzona – rozpoznawanie i leczenie. *Przewodnik Lek* 2008; nr 2, s. 44-50.

**Niezgoda A, Czech-Kowalska J, Latka-Grot J, Dobrzańska A.** Zastosowanie w diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej komercyjnego testu immunoblotting IgG, opartego na antygenach rekombinowanych – badania wstępne. *Postępy Neonatologii* 2013; Vol. 19, Nr 2, s. 85-90.

**Niezgoda A, Michalska E, Czech-Kowalska J, Dobrzańska A.** Standard postępowania w toksoplazmozie wrodzonej. *Standardy Medyczne Pediatria* 2018; Vol. 15, Nr 4, s. 521-529.

**Niezgoda A, Piłat K, Rogowska A, Dobrzańska A.** Ciężkie postaci toksoplazmozy wrodzonej. Można było tego uniknąć. *Standardy Medyczne Pediatria* 2018; Vol. 15, Nr 2, s. 327-333.

**Niezgoda A.** Toksoplazmoza wrodzona. W: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce Zalecenia PTN. IV (zaktualizowane i uzupełnione)*, Borszewska-Kornacka MK, red.). Warszawa: Media Press; 2021.

**Anna Niezgoda** – Ocena przydatności testu westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej. Warszawa: IPCZD; 2021 – rozprawa doktorska.

## 2) Optymalizacja diagnostyki i leczenia wrodzonej cytomegalii wrodzonej.

IPCZD jest jednym z wiodących ośrodków w kraju w zakresie diagnostyki i leczenia noworodków z cytomegalią wrodzoną i jednocześnie ośrodkiem referencyjnym dla województwa mazowieckiego, podkarpackiego i świętokrzyskiego. WIPCZD jest pionierem w leczeniu przeciwirusowym (leczenie przeciwirusowe Gancyklowirem zostało wprowadzone w latach 90., zaś leczenie Valgancyklowirem zostało zastosowane w 2011 r.). IPCZD zapewnia długofalową opiekę specjalistyczną dla tych pacjentów. Wieloletnie doświadczenie zespołu Kliniki Neonatologii oraz prowadzone badania naukowe zaowocowały:

- charakterystyką kliniczną największej w Polsce grupy dzieci z wrodzoną cytomegalią (w planie długofalowa ocena w wieku szkolnym),
- opracowaniem standardów postępowania w cytomegalii wrodzonej,
- identyfikacją markerów genetycznych zakażenia wrodzonego i powiązanie ich z przebiegiem klinicznym zakażenia (polimorfizmy pojedynczych nukleotydów – SNP),
- wprowadzeniem, jako stałego elementu diagnostyki, badania MR mózgowia,
- poszukiwaniem nowych markerów zakażenia i powiązaniem ich z przebiegiem klinicznym (badania w toku).

Granty:

- Statutowe zadanie badawcze (2005–2007). Ocena ilości DNA cytomegalowirusa w płynach ustrojowych u noworodków. Kierownik: **A. Dobrzańska**, główny wykonawca: **M. Gołkowska**.
- Projekt badawczy Narodowego Centrum Nauki nr 2014/13/NZ7/02317 (2015–2018). Czynniki ryzyka zakażeń wrodzonych i postnatalnych wirusem cytomegalii. (OPUS 7). Kierownik: **E. Paradowska** (PAN), wykonawca: **J. Czech-Kowalska**.



- Grant wewnętrzny IPCZD nr S158/2017 (2017–2020). Wpływ polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) na obraz kliniczny i efekty leczenia wrodzonej cytomegalii. Kierownik: **A. Dobrzańska**, główny wykonawca: **D. Jedlińska-Pijanowska**.
- Zadanie młodego badacza nr M44/2019 (lata 2019 – i nadal). Wykorzystanie oznaczeń stężenia neopteryny oraz metabolitów tryptofanu w diagnostyce cytomegalii i toksoplazmozy w okresie noworodkowym. Kierownik: **J. Czech-Kowalska**, główny badacz: **A. Pietrzyk**.

#### Piśmiennictwo

**Dobrzańska A, Gólkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D.** Cytomegalia wrodzona – częstość występowania, ocena przydatności serologicznych testów diagnostycznych w rozpoznawaniu wrodzonego zakażenia HCMV w materiale Kliniki Patologii Noworodka IPCZD w Warszawie. *Post. Neonatol.* 2006; Nr1, s. 105-108.

**Gólkowska M, Dobrzańska A, Czech-Kowalska J.** Ganciclovir Therapy for Symptomatic CMV Infection in the Newborns. *International Journal of Infectious Diseases* 2008; 12: E82-E83.

**Gólkowska M, Dobrzańska A.** Trudności w rozpoznawaniu cytomegalii wrodzonej. *Przewodnik Lek* 2008; nr 2, s. 39-43.

**Gólkowska M, Dobrzańska A, Gruszfeld D, Czech-Kowalska J.** Effects of ganciclovir therapy on selected hematological parameters in newborns with symptomatic CMV infection. *Arch Perinat Med* 2009; Vol. 15, Nr1, s. 21-25.

**Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kasztelewicz B, Zawilińska B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Woźniakowska-Gęsicka T, Czech-Kowalska J, Lipka B, Kornacka MK, Pawlik D, Tomasiak T, Kosz-Vnenchak M, Leśnikowski ZJ.** Distribution of cytomegalovirus gN variants and associated clinical sequelae in infants. *Journal of Clinical Virology* 2013; 58(1): 271-5.

**Pokorska-Spiewak M, Niezgoda A, Gólkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Dobrzańska A,** Recommendations for the diagnosis and treatment of CMV infections. *Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegląd Epidemiologiczny* 2016; 70(2): 297-310.

**Bulsiewicz D, Czech-Kowalska J, Latka-Grot J, Dobrzańska A.** Profilaktyka zakażeń wrodzonych wirusem cytomegalii. *Ginekologia i Położnictwo* 2016; Vol. 19, Nr 1.

**Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, Lipka B, Milewska-Bobuła B, Borszewska-Kornacka MK, Romańska J, Dzierżanowska-Fangrat K.** Cytokine gene polymorphism associations with congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(10): 1811-8.

**Niezgoda A, Czech-Kowalska J, Piłat K, Dobrzańska A.** Standard postępowania we wrodzonym zakażeniu wirusem cytomegalii. *Standardy Medyczne Pediatria* 2018; Vol. 15, Nr 2, s. 172-177.

**Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Woźniakowska-Gęsicka T, Czech-Kowalska J.** Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A complex variants and associated clinical manifestations in infants infected congenitally or postnatally. *Sci Rep* 2019 Nov 8; 9(1): 16352.

**Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, Jaworski M, Charusta-Sienkiewicz K, Dobrzańska A.** Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One* 2020; 15(8): e0233096.

**Jedlińska-Pijanowska D, Czech-Kowalska J, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Michalska E, Gradowska K, Dobrzańska A, Kasztelewicz B, Gruszfeld D.** Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2020; 29(10): 1161-7.

**Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Dobrzańska A, Dzierżanowska-Fangrat K, Jaworski M, Czech-Kowalska J.** Association between single nucleotide polymorphisms and viral load in congenital cytomegalovirus infection. *J Mother Child* 2021; 24(4): 9-17.

Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, Kłodzińska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, Dunin-Wąsowicz D, Gradowska K, Niezgodą A, Gruszfeld D, Dobrzańska A. The limitations of cytomegalovirus DNA detection in cerebrospinal fluid of newborn infants with congenital CMV infection: a tertiary care neonatal center experience. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(9): 838-45.

Czech-Kowalska J, Niezgodą A. Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii. W: Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia PTN. IV (zaktualizowane i uzupełnione), Borszewska-Kornacka KM, red. Warszawa: Media Press; 2021. s. 400-9.

Czech-Kowalska J, Jedlińska-Pijanowska D, Pleskaczyńska AK, Niezgodą A, Gradowska K, Pietrzyk A, Jurkiewicz E, Jaworski M, Kasztelewicz B. Single nucleotide polymorphisms of interleukins and toll-like receptors and neuroimaging results in newborns with congenital HCMV infection. *Viruses* 2021; 13(9).

### 3) Optymalizacja diagnostyki i leczenia zakażeń bakteryjnych u noworodków hospitalizowanych w intensywnej terapii.

Problem infekcji bakteryjnych – zarówno wrodzonych, jak i szpitalnych – jest niezmiernie istotny w praktyce neonatologicznej. Niestety brakuje dobrych markerów przydatnych w codziennej praktyce klinicznej i temu zagadnieniu poświęcono prowadzone badania naukowe. Oceniano m.in. przydatność oznaczenia różnych markerów, w tym PCT i IL-6, w rozpoznawaniu zakażeń pooperacyjnych u noworodków oraz możliwości ich wykorzystania do optymalizacji czasu antybiotykoterapii.

Granty:

- Grant IPCZD nr 264/2019 (2019 – i nadal). Optymalizacja długości antybiotykoterapii w oparciu o pomiary prokalcytoniny u noworodków z sepsą o późnym początku – badanie z randomizacją. Kierownik: J. Latka-Grot.
- Opracowanie i wdrożenie innowacyjnego podejścia do oceny interwencji w zakresie profilaktyki i kontroli zakażeń w NICU (w ramach HORIZON 2020, akronim – NeoIPC) – w trakcie realizacji, D. Gruszfeld, A. Pietrzyk.

Piśmiennictwo

Julita Latka-Grot – Ocena wartości diagnostycznej wybranych markerów stanu zapalnego w rozpoznawaniu zakażeń pooperacyjnych u noworodka. Warszawa: IPCZD; 2019 – rozprawa doktorska.

### 4) Optymalizacja oceny i leczenia bólu u noworodków leczonych na oddziałach neonatologii i intensywnej terapii.

Granty:

- Projekt wielośrodkowy – Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Noworodków USK w Opolu – Porównanie trzech nieinwazyjnych metod oceny nasilenia bólu u noworodków i dzieci leczonych w oddziałach neonatologii i intensywnej terapii dzieci. Wykonawca: J. Latka-Grot.
- Zadanie młodego badacza M33/18 (2018–2021). Przydatność monitora NIPE w ocenie bólu pooperacyjnego oraz ostrego u noworodków. Kierownik: D. Gruszfeld, główny badacz: E. Sarkaria.

Piśmiennictwo

Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, Sarafidis K, Polkki T, Matos C, Lago P, Papadouri T, Montalto SA, Ilmoja ML, Simons S, Tamieliene R, van Overmeire B, Berger A, Dobrzańska A, Schroth M, Bergqvist L, Lagercrantz H, Anand KJ; EUROPAIN Survey Working Group. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015.

Walas W, Halaba Z, Kubiacyk A, **Piotrowski A, Latka-Grot J**, Szczapa T, Romul M, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Skrzypek M, Śmigiel R. Skin conductance measurement for the assessment of analgesation adequacy in infants treated with mechanical ventilation: a multicenter pilot study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2020: Vol. 29, Nr 9, s. 1117-1121.

Walas W, Halaba ZP, Szczapa T, **Latka-Grot J**, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Kubiacyk A, Wrońska M, Skrzypek M, De Jonckheere J, Jean-Noel M, **Piotrowski A**. Procedural pain assessment in infants without analgesation: comparison of newborn infant parasympathetic evaluation and skin conductance activity – a pilot study. *Frontiers in Pediatrics* 2022: Vol. 11, Nr 9, Article 746504.

Walas W, Halaba Z, **Latka-Grot J, Piotrowski A**. Available instruments to assess pain in infants. *Neoreviews* 2021 Oct; 22(10): e644-e652.

Walas W, **Latka-Grot J**, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Piotrowski A, Wrońska M, Szczapa T, Kubiacyk A, Skrzypek M, De Jonckheere J, Halaba ZP. Newborn infant parasympathetic evaluation index for the assessment of procedural pain in nonanesthetized infants: a multicenter pilot study. *American Journal of Perinatology* 2021: Vol. 38, Supl. 1, s. e224-e230

Walas W, **Latka-Grot J**, Szczapa T, Maroszyńska I, Rutkowska M, Bartkowska-Śniatkowska A, **Piotrowski A**. Usefulness of two types of pain monitors in newborns treated in NICU, in the opinion of experts: Results of the survey. *Journal of Mother and Child* 2022: Vol. 25, Nr 2, s. 72-76.

**Sarkaria E, Gruszfeld D**. Assessing neonatal pain with NIPS and COMFORT-B: evaluation of NICU's staff competences. *Pain Research and Management* 2022.

## 5) Żywnienie oraz optymalizacja leczenia żywieniowego.

Zagadnienie właściwego żywienia, zapewnienia prawidłowego wzrostu i rozwoju, w tym noworodków urodzonych przedwcześnie oraz ciężko chorych, pozostaje w stałym kręgu zainteresowania.

Granty:

- Grant wielośrodkowy (WUM). Projekt CARDIOFEED (w trakcie realizacji). Ocena bezpieczeństwa wyłącznego żywienia enteralnego u donoszonych noworodków z wrodzonymi przewodozależnymi wadami serca w okresie przedoperacyjnym – badanie z randomizacją. Wykonawca: **J. Latka-Grot**.
- Grant na grant G12-12/2021 (2021–2023). Wpływ wczesnego transferu treści jelitowej na parametry wzrastania i funkcję dystalnego odcinka przewodu pokarmowego u noworodków i niemowląt z wyłonioną stomią. Kierownik: **D. Gruszfeld**, główny wykonawca: **P. Krych**.

Piśmiennictwo

**Książyk J, Gruszfeld D**. Leczenie żywieniowe noworodków. W: Zalecenia leczenia żywieniowego u dzieci 2021, Książyk J, red. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021.

Szajewska H, **Socha P**, Horvath A, **Rybak A, Dobrzańska A**, Borszewska-Kornacka MK, Chybicka A, Czerwionka-Szaflarska M, Gajewska D, Helwich E, **Książyk J**, Mojska H, **Stolarczyk A**, Weker H. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywnienia Dzieci. *Standardy Med. Padiatria* 2014: Vol. 11, Nr 3, s. 321-338.

Gulczyńska E, **Czech-Kowalska J**, Szczepański M. Standardy żywienia po wypisie ze szpitala noworodków urodzonych przedwcześnie. *Standardy Med. Padiatria* 2014; 2(11):179.

**Gruszfeld D, Pleskaczyńska A, Czech-Kowalska J**. Markery wzrastania i rozwoju niemowląt urodzonych przedwcześnie. *Standardy Med. Padiatria* 2014: Vol. 11, Nr 2, s. 189-195.

**Czech-Kowalska J.** Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb; 25(1):101071.

Mazela J, Chojnacka K, **Czech-Kowalska J**, Gawecka A, Gulczyńska E, Michalczyk B, Sadowska-Krawczenko I, Wilińska M, Wróblewska-Seniuk K. Żywnienie enteralne noworodka. W: Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce – Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Borszewska-Kornacka MK, red. Wydanie IV (2021), zaktualizowane i uzupełnione. Warszawa: Media-Press; 2021. s. 98-112.

Seliga-Siwecka J, Plotko A, Wójcik-Sep A, Bokinić R, Latka-Grot J, Żuk M, Furmańczyk K, Zieliński W, Chrzanowska M. Effect of standardized vs. local preoperative enteral feeding practice on the incidence of NEC in infants with duct dependent lesions: protocol for a randomized control trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9: 893764.

## 6) Odległe następstwa żywienia w okresie noworodkowo-niemowlęcym (choroby cywilizacyjne).

Granty:

- Wieloośrodkowe badania kliniczne z zakresu programowania żywieniowego:
  - CHOP – EU Childhood Obesity Programme,
  - EARNEST – Early Nutrition Programming – long term follow up of Efficacy and Safety Trials,
  - NUTRIMENTHE – Effects of early nutrition on mental performance of children,
  - EARLY NUTRITION – Long-term effects early nutrition on later health,
  - CHOP 18 – Ocena odległego wpływu wczesnej podaży białka na ryzyko otyłości oraz parametrów układu sercowo-naczyniowego.
- Grant 362/2020 (2020–2028). Ocena wpływu żywienia niemowląt mieszańką opartą na mleku kozim na ryzyko alergii (akronim – GIRAFFE). Kierownik grantu: **D. Gruszfeld**.

Piśmiennictwo

**Gruszfeld D**, Weber M, **Gradowska K**, **Socha P**, Grote V, Xhonneux A, Dain E, Verducci E, Riva E, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Koletzko BV. Association of early protein intake and pre-peritoneal fat at five years of age: follow-up of a randomized clinical trial. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2016: Vol. 26, Nr 9, s. 824-832.

**Gruszfeld D**, **Kulaga Z**, **Wierzbicka A**, Rzehak P, Grote V, Martin F, Poncelet P, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Verducci E, Riva E, Koletzko BV. Leptin and adiponectin serum levels from infancy to school age: factors influencing tracking. *Childhood Obesity* 2016: Vol. 12, Nr 3, s. 179-187.

**Gruszfeld D**, Weber M, **Nowakowska-Rysz M**, **Janas R**, Kozlik-Feldmann R, Xhonneux A, Carlier C, Riva E, Verducci E, Closa-Monasterolo R, Escribano J, **Dobrzańska A**, Koletzko BV. Protein intake in infancy and carotid intima media thickness at 5 years – a secondary analysis from a randomized trial. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2015: Vol. 66, Nr 1, s. 51-59.

Totzauer M, Luque V, Escribano J, Closa-Monasterolo R, Verducci E, ReDionigi A, Hoyos J, Langhendries JP, **Gruszfeld D**, **Socha P**, Koletzko BV, Grote V, Goyens P, Larlier C, Poncelet P, Dain E, Martin F, Xhonneux A, van Hees JN, Mendez G, Ferre N, Zaragoza-Jordana M, Giovannini M, Riva E, Agostoni C, Scaglioni S, Vecchi F, ReDionigi A, **Socha J**, **Dobrzańska A**, **Stolarczyk A**, **Kowalik A**, **Janas R**, **Pietraszek E**, Perrin E, von Kries R, Groebe H, Reith A, Hofmann R, Rzehak P, Schiess S, Beyer J, Fritsch M, Handel U, Pawellek I, Verwied-Jorky S, Hannibal I, Demmelmaier H, Haile G, Theurich M. Effect of lower versus higher protein content in infant formula through the first year on body composition from 1 to 6 years: follow-up of a randomized clinical trial. *Obesity* 2018: Vol. 26, Nr 7, s. 1203-1210.

Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verducci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko BV, Goyens P, Carlier C, Hoyos J, Poncelet P, Martin F, Xhonneux A, van Hees N, Luque V, Mendez G, Ferre N, Zaragoza-Jordana M, Riva E, Agostoni C, Scaglioni S, Verducci E, Vecchi F, Re Dionigi A, Socha J, Dobrzańska A, Stolarczyk A, Kowalik A, Janas R, Pietraszek E, Perrin E, von Kries R, Groebe H, Reith A, Hofmann R, Rzehak P, Schiess S, Beyer J, Fritsch M, Handel U, Pawellek I, Verwied-Jorky S, Hannibal I, Demmelmair H, Haile G, Theurich M. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2014; Vol. 99, Nr 5, s. 1041-1051.

Koletzko BV, von Kries R, Monasterolo RC, Subias JE, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Gruszfeld D, Dobrzańska A, Sengier A, Langhendries JP, Cachera-Rolland MF, Grote V. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009; Vol. 89, Nr 6, s. 1836-1845.

## 7) Identyfikacja oraz analiza wartości prognostycznej czynników ryzyka ciężkich postaci retinopatii wcześniaczej (ROP).

IPCZD jest głównym ośrodkiem leczenia retinopatii wcześniaków i pionierem w tej dziedzinie. Na przestrzeni lat w Klinice Neonatologii i klinice hospitalizowano setki wcześniaków, które wymagały leczenia okulistycznego z powodu retinopatii. Pozwoliło to na identyfikację czynników ryzyka rozwoju ROP i jej ciężkich postaci ROP (w prognozowaniu rozwoju choroby), a także ocenić efekty stosowanego leczenia.

Piśmiennictwo

Dobrzańska A, Czech-Kowalska J, Janowska J, Hautz W, Pleskaczyńska A. The results of treatment of retinopathy of prematurity by laser photocoagulation. *Klin Oczna* 2004; 106(4-5): 572-6.

Hautz W, Grałek M, Dobrzańska A, Trzebiecka A. Okulistyczne badania przesiewowe w retinopatii wcześniaków – kryteria kwalifikacji w obserwacjach własnych. *Klinika Oczna* 2006; Vol. 108, Nr 7-9, s. 316-318.

Hautz W, Grałek M, Niwald A, Dobrzańska A, Kanigowska K, Seroczyńska M. Results of retinopathy of prematurity treatment with laser photocoagulation depending on place of residence in Poland. *Polish Journal of Environmental Studies* 2006; Vol. 15, Nr 3B, s. 114-117.

Piłat K, Hautz W, Dobrzańska A. Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu retinopatii wcześniaczej – doniesienie wstępne. *Post Neonatol* 2012; Vol. 18, Nr 1, s. 20-22.

Dorota Bulsiewicz – Czynniki ryzyka a efekty leczenia ciężkich postaci retinopatii wcześniaków. Warszawa: IPCZD; 2020 – rozprawa doktorska.

## 8) Identyfikacja markerów biochemicznych osteopenii wcześniaków, wykorzystanie w diagnostyce technik ilościowego obrazowania układu szkieletowego.

Prowadzone prace badawcze oraz wieloletnie doświadczenie kliniczne przyczyniły się do ustalenia wartości diagnostycznej dostępnych badań laboratoryjnych i obrazowych i możliwości ich wykorzystania w praktyce z opracowaniem wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia osteopenii wcześniaków dla neonatologów.

Granty:

- Statutowe zadanie badawcze IPCZD nr 23/04 (lata 2004–2007). Ocena markerów metabolizmu kostnego u noworodków urodzonych przedwcześnie. Kierownik: A. Dobrzańska, główny wykonawca: J. Czech-Kowalska.

- Statutowe zadanie badawcze IPCZD nr 94/05 (2005–2007). Określenie przydatności metody densytometrii dwuwiązkowej (DEXA) do oceny masy i gęstości tkanki kostnej u noworodków donoszonych i wcześniaków. Kierownik: **A. Dobrzańska**, główny wykonawca: **J. Czech-Kowalska**.
- Statutowe zadanie badawcze IPCZD nr 173/07 (2010–2016). Kompleksowa ocena metabolizmu kostnego oraz masy kostnej u noworodków urodzonych przedwcześnie. Kierownik: **J. Czech-Kowalska**.
- grant wewnętrzny IPCZD nr S109/2009 (2009–2013). Ocena zakresu i kierunku zmian składu ciała i wytrzymałości mechanicznej kości u dzieci w wieku 3 i 4 lat urodzonych przedwcześnie z niską masą urodzeniową. Kierownik: **R. Lorenc**, główny wykonawca: **J. Czech-Kowalska**.

#### Piśmiennictwo

**Czech-Kowalska J, Dobrzańska A.** Badania biochemiczne i obrazowe w diagnostyce osteopenii wcześniaków. *Standarty Med. Pediaatria* 2005; Vol. 2, Nr 5, s. 1929-1934.

**Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Płudowski P.** Badania densytometryczne w diagnostyce osteopenii wcześniaków. *Standarty Med* 2007; Vol. 4, Nr 3, s. 300-304.

**Czech-Kowalska J, Dobrzańska A.** Profilaktyka osteopenii wcześniaków. *Przewodnik Lek:* 2008, Nr 2, s. 57-62.

**Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Kornacka MK, Gruszfeld D.** Assessment of bone status in preterm infants by tibial quantitative ultrasound. *Arch Perinat Med* 2010; Vol. 16, Nr 1, s. 21-25.

**Czech-Kowalska J, Czekuć-Kryskiewicz E, Płudowski P, Zaniuk K, Jaworski M, Łuba A, Grzybowska K, Piłat K, Dobrzańska A.** The clinical and biochemical predictors of bone mass in preterm infants. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165727.

**Czech-Kowalska J.** Osteopenia wcześniaków – algorytm postępowania. *Klinika Pediatria* 2019; 21(1): 11-7.

**Czech-Kowalska J.** Osteopenia wcześniaków. W: *Standarty opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego* Borszewska-Kornacka MK, red. Warszawa: Media-Press; 2021. s. 476-484.

### 9) Monitorowanie zasobów witaminy D z ustaleniem optymalnego dawkowania.

W Klinice od lat we współpracy z Zakładem Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej prowadzone są prace dotyczące zasobów witaminy D u noworodków i niemowląt, ale również u ich matek i dzieci starszych, co zaowocowało zaangażowaniem w tworzenie wytycznych dotyczących profilaktyki niedoborów witaminy D i krzywicy.

#### Granty:

- Grant KBN nr 6 P05E09020 (lata 2001–2002). Zasoby witaminy D<sub>3</sub> w organizmie noworodka w pierwszych 3 tygodniach życia. Kierownik grantu: **J. Czech-Kowalska**.
- Statutowe zadanie badawcze IPCZD nr 90/05 (lata 2005–2007). Ocena zasobów ustrojowych witaminy D u noworodków donoszonych w odniesieniu do parametrów biochemicznych homeostazy wapniowo-fosforanowej i markerów metabolizmu kostnego. Kierownik grantu: **J. Czech-Kowalska**.
- Grant badawczy Fundacji Nutricia RG 3/2010 (lata 2010–2014). Wpływ suplementacji witaminą D w okresie laktacji na zasoby ustrojowe witaminy D, masę kostną oraz skład ciała matek karmiących oraz ich dzieci karmionych piersią. Kierownik: **J. Czech-Kowalska**.

Piśmiennictwo

**Dobrzańska A**, Lukas W, **Socha J**, Wąsowska-Królikowska K, Chlebna-Sokół D, Milanowski A, Książyk J, Szymankiewicz M, Charzewska J, Czech-Kowalska J, Weker H. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii dotyczące profilaktyki krzywicy i osteoporozy. *Stand Med* 2004; 1(1): 443-4.

Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, **Czech-Kowalska J**, **Dobrzańska A**, Helwich E, Imiela JR, **Karczmarewicz E**, Książyk JB, Lewiński A, Lorenc R, Lukas W, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milanowski A, Milewicz A, **Pludowski P**, **Pronicka E**, Radowski S, **Ryzko J**, **Socha J**, Szczapa J, Weker H. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – rok 2009. *Standardy Med. Pediaatria* 2009; Vol. 6, Nr 6, s. 875-879.

**Pludowski P**, **Karczmarewicz E**, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, **Czech-Kowalska J**, Dębski R, Decsi T, **Dobrzańska A**, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk J, Księżopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc R, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, **Socha P**, Solnica B, **Szalecki M**, Talała J, Varbiro S, Zmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; Vol. 64, Nr 4, s. 319-327.

**Czech-Kowalska J**, **Latka-Grot J**, **Bulsiewicz D**, **Jaworski M**, **Pludowski P**, Wygledowska G, Chazan B, Pawlus B, Zochowska A, Borszewska-Kornacka MK, **Karczmarewicz E**, **Czekuć-Kryśkiewicz E**, **Dobrzańska A**. Impact of vitamin D supplementation during lactation on vitamin D status and body composition of mother-infant pairs: a MAVID randomized controlled trial. *PLoS One* 2014 Sep 18; 9(9): e107708.

**Czech-Kowalska J**, Gruszfeld D, **Jaworski M**, **Bulsiewicz D**, **Latka-Grot J**, **Pleskaczyńska A**, **Łygas J**, Wygledowska G, Pawlus B, Zochowska A, Borszewska-Kornacka MK, **Dobrzańska A**. Determinants of postpartum vitamin D status in the caucasian mother-offspring pairs at a latitude of 52 degrees N: a cross-sectional study. *Ann Nutr Metab* 2015; 67(1): 33-41.

Saggese G, Vierucci F, Boot AM, **Czech-Kowalska J**, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; Vol. 174, Nr 5, s. 565-576.

Rusińska A, **Pludowski P**, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, **Czech-Kowalska J**, **Dobrzańska A**, Franek E, Helwich E, Jackowska T, Kalina MA, Konstantynowicz J, Książyk J, Lewiński A, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Mazur A, Michałus I, Peregud-Pogorzelski J, Romanowska H, Ruchała M, **Socha P**, **Szalecki M**, Wielgoś M, Zwolińska D, Zygmunt A. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies – 2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018 May 31; 9: 246.

## 10) Opracowanie standardu profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K w okresie noworodkowym i niemowlęcym.

Piśmiennictwo

**Dobrzańska A**, Helwich E, Lukas W, Wąsowska-Królikowska K, Czerwionka-Szaflarska M, Szczapa J, **Socha J**, **Czech-Kowalska J**. Zalecenia Zespołu Ekspertów dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K u noworodków i niemowląt. *Pediatr Pol* 2007; 82(4): 352-3.

Borszewska-Kornacka KM, **Czech-Kowalska J**, Czerwionka-Szaflarska M, **Dobrzańska A**, Helwich E, Jackowska T, Jankowska-Zduńczyk A, Peregud-Pogorzelski J, **Socha P**, Walkowiak J. Zalecenia dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K. *Standardy Medyczne/Pediaatria* 2016; 13(1): 26-37.

**11) Opracowywanie standardów poprawiających jakość opieki na oddziale intensywnej terapii noworodka.**

Jednym z problemów wynikających z konieczności kaniulacji naczyń centralnych i utrzymywania cewników naczyniowych u noworodków wymagających intensywnej terapii jest wzrost ryzyka powikłań zakrzepowych. Celem poparcia obserwacji klinicznych zaplanowano przeprowadzenie badania z randomizacją, aby zweryfikować zgodnie z zasadami EBM, że wlewy heparyny korzystnie wpływają na przedłużenie użyteczności cewników centralnych u noworodków.

Granty:

- Statutowe zadanie badawcze IPCZD nr 270/2020 (lata 2020 – i aktualnie). Wlew z heparyny dla przedłużenia użyteczności cewników centralnych u noworodków – badanie randomizowane z grupą kontrolną. Kierownik: **D. Bulsiewicz**.

**12) Rozpoznawanie wrodzonych chorób metabolicznych będących przyczyną wczesnej śmiertelności w okresie noworodkowym.**

Granty:

- Grant badawczy IPCZD S169/2018 (2018–2022). Wrodzone choroby metaboliczne jako przyczyna wczesnej śmiertelności u noworodków i niemowląt – ocena epidemiologiczna z wykorzystaniem spójnego algorytmu diagnostycznego. Kierownik: **D. Gruszfeld** (badanie w toku).

**Działalność edukacyjna – cykle konferencji organizowanych przez zespół Kliniki Neonatologii skierowanych do różnych grup:**

- lekarze neonatolodzy i pediatrizy – NeoCentrum,
- pielęgniarki oddziałów noworodkowych i pediatrycznych – NeoCentrum Nurse,
- studenckie koła naukowe – NeoCentrum Junior.



# INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA” W OBIEKTYWIE



Profesor Maria Goncerzewicz  
pierwszy Dyrektor  
Źródło: Archiwum IPCZD

Rzeźba hipopotama  
przed gmachem głównym  
Pomnika-Szpitala  
Centrum Zdrowia Dziecka  
Źródło: Archiwum IPCZD



Widok na IPCZD  
z lotu ptaka  
Źródło: Łukasz Widziszowski /WOŚP

Projekt Piesze Metro -  
Stacja Szpital Główny.  
Wejście główne do Instytutu  
Źródło: IPCZD





Wejście  
do Poradni Specjalistycznych  
Źródło: IPCZD

Akcja #autemnabłok  
Źródło: Leszek Zych/Polityka



Bajkowe windy  
Źródło: IPCZD

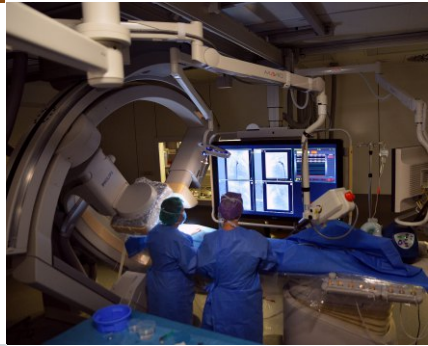
Operacja  
przeszczenia wątroby  
Źródło: IPCZD





Spotkanie 1 i 1000 pacjenta  
po przeszczepieniu nerki  
(19 listopada 2019 r.)  
Źródło: IPCZD

Pracownia Interwencji  
Sercowo-Naczyniowych  
Źródło: IPCZD



Pracownia  
Zgodności Tkankowej  
Źródło: IPCZD

Oddział Chirurgii Ogólnej  
Źródło: IPCZD





Uroczyste otwarcie  
Nowej Pracowni PET-CT  
w Zakładzie Medycyny Nuklearnej  
(10 czerwca 2022 r.)  
Źródło: IPCZD

Wizualizacja Centrum Psychiatrii  
i Onkologii dla Dzieci i Młodzieży  
Źródło: Fundacja TVN



Rzeźba Hipopotama  
w wyremontowanym holu  
Poradni Specjalistycznych  
Źródło: IPCZD

Wejście do Kliniki Pediatrii,  
Żywienia i Chorób Metabolicznych  
Źródło: IPCZD







Wydawnictwo Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
Warszawa 04-730, Al. Dzieci Polskich 20  
[nauka.czd.pl](http://nauka.czd.pl)

ISBN 978-83-960041-4-7 (druk)

ISBN 978-83-960041-5-4 (ebook)