

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Monika Joanna Miklaszewska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1999 rok – uzyskanie tytułu **lekarza** na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

2006 rok - uzyskanie tytułu **doktora nauk medycznych** na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie - na podstawie wyróżnionej rozprawy doktorskiej pt.: „Ocena powierzchni błon dializacyjnych techniką mikroskopu sił atomowych i wpływu reutilizacji na ich biogodność oraz na klirens wybranych toksyn mocznicowych.” Promotor pracy: Dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk.

2007 rok - uzyskanie **Certyfikatu Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego** do samodzielnego wykonywania badań ultrasonograficznych.

2008 rok – uzyskanie tytułu **specjalisty chorób dzieci**, pod kierunkiem Dr med. Zofii Grzendy-Adamek.

2009 rok – przyznanie przez Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej w czasie V Zjazdu PTNefD; (Szczecin 7-9 maja 2009 roku) **wyróżnienia** za najlepszą pracę naukową opublikowaną w czasopiśmie polskich w latach 2006-2008.

2011 rok - uzyskanie tytułu **specjalisty nefrologa**, pod kierunkiem Dr med. Doroty Drożdż.

2015 rok – przyznanie przez Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej **nagrody za 1. miejsce** w konkursie Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej „Aktywny Naukowiec w latach 2012-2014”.

2016 rok - uzyskanie tytułu specjalisty **nefrologa dziecięcego**.

2017 rok – przyznanie nagrody przez Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej w czasie XVI Zjazdu PTNef w Zabrze za **zajęcie I miejsca w konkursie za najlepsze doniesienie w sesji plakatowej prezentowane podczas XVI Konferencji Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.**

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

Od 2002 roku - zatrudnienie w Klinice Nefrologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum; aktualnie od 2008 roku - na stanowisku **adiunkta**;

Od 2002 roku – zatrudnienie w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie; aktualnie od 2008 roku - na stanowisku **starszego asystenta**.

Od początku mojej pracy zawodowej i działalności naukowej jestem ściśle związana z nefrologią dziecięcą. Z uwagi na fakt zatrudnienia w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego oraz Klinice Nefrologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum - w kręgu moich zainteresowań pozostawały przede wszystkim aspekty kliniczne diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek, a także ostrego uszkodzenia nerek u dzieci.

Pod moją opieką znajdują się pacjenci Oddziału Dializ (hemodializowani, dializowani otrzewnowo), Oddziału Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego oraz Poradni Przyklinicznej. Zasadniczy profil mojej pracy klinicznej stanowią wady układu moczowego, wielotorbielowatość wątroby i nerek, kamica dróg moczowych, kłębuszkowe zapalenia nerek (głównie nefropatia IgA, choroba Schenleina - Henocha) oraz zaburzenia z pogranicza nefrologii i urologii. Do tej ostatniej grupy chorych zalicza się zaburzenia mikcji o zróżnicowanej etiologii, przepukliny oponowo – rdzeniowe, pęcherze neurogenne oraz tzw. nieneurogenne pęcherze neurogenne. W celu optymalizacji procesu diagnostyki i leczenia zaburzeń z tej grupy patologii zdobyłam umiejętności wykonywania badań ultrasonograficznych oraz urodynamicznych.

Do moich obowiązków należy również przygotowywanie i monitorowanie pacjentów zgłaszanych na listę biorców nerki, przeprowadzanie konsultacji na pediatrycznych, kardiochirurgicznych i noworodkowych oddziałach intensywnych terapii pod kątem szerokiego spektrum zaburzeń związanych z ostrym uszkodzeniem nerek oraz rozpoczynanie i nadzór nad ciągłymi technikami terapii nerkozastępczej.

Nawiązałam również współpracę międzynarodową w zakresie diagnostyki atypowych zespołów hemolityczno-mocznicowych u dzieci, dzięki czemu u kilkorga naszych pacjentów było możliwe szczegółowe rozpoznanie określonej mutacji genetycznej.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest monotematyczny cykl 4 publikacji, w których jestem pierwszym autorem, zatytułowany zbiorczo: „**Wczesna diagnostyka i leczenie ostrego uszkodzenia nerek u dzieci i noworodków**”, które ukazały się w latach 2013-2017.

Pojęcie ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury - AKI) zostało wprowadzone do nomenklatury medycznej w 2005 roku na określenie każdej sytuacji, w której obserwuje się pogorszenie czynności nerek opisane zmianą stężeń markera (kreatyniny) lub zmniejszeniem objętości wydalanego moczu (diureza godzinowa w odniesieniu do masy ciała). Pojęcie ostrej niewydolności nerek (acute renal failure - ARF) - jest obecnie zarezerwowane wyłącznie do sytuacji, w których pacjenci w przebiegu AKI wymagają terapii nerkozastępczych. Częstość występowania AKI u pacjentów hospitalizowanych wynosi około 5%, natomiast u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej wzrasta nawet do 30%-50% stanowiąc bardzo poważny problem diagnostyczno – terapeutyczny.

We współczesnej praktyce klinicznej rozpoznanie AKI stawiane jest na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy pomimo faktu, że w populacji pediatrycznej jest to wskaźnik uzależniony od szeregu czynników na niego wpływających a dla populacji noworodkowej - nie posiadał kilka lat temu doprecyzowanego, wiarygodnego zakresu wartości referencyjnych w zależności od wieku płodowego, masy ciała oraz wieku kalendarzowego noworodka. Należy mieć świadomość, że stężenie kreatyniny u dzieci różni się w zależności od wieku, płci, masy ciała, masy mięśniowej, aktywności metabolizmu

mięśniowego oraz stanu nawodnienia dziecka. Ponadto, stężenie kreatyniny może się nie zmieniać do momentu spadku filtracji kłębuszkowej nawet o połowę.

Należy również podkreślić liczne trudności, które wiążą się nierozzerwalnie z problematyką badania zagadnienia AKI w populacji noworodków. W piśmiennictwie rozrzut częstości AKI w tej populacji dzieci jest bardzo znaczny i kształtuje się od 8,4% do 41,3%. Problem ten wynika z faktu braku jednoznacznej definicji AKI w tej populacji pacjentów, co bardzo utrudnia komunikację i porównywanie wyników pomiędzy poszczególnymi ośrodkami. Dodatkowo, po analizie piśmiennictwa wyłania się bardzo wyraźna heterogenność analizowanych populacji noworodków (zastosowane różne podziały według wieku płodowego, urodzeniowej masy ciała, wieku kalendarzowego, płci). Wszystkie te czynniki sprawiają, że rzetelna analiza tej mocno spolaryzowanej populacji staje się niezwykle trudna i obciążona szeregiem ograniczeń. Do tego należy uwzględnić poważne problemy techniczne związane z pobieraniem materiału biologicznego do badań od pacjenta o masie ciała często mniejszej niż 2000g.

Możliwości wczesnej diagnostyki AKI i to zarówno dzięki wykorzystaniu tzw. nowych markerów AKI jak i lepszemu wykorzystaniu tych znanych, klasycznych oznaczeń (w tym eGFR, osmolarności moczu, wartości diurezy godzinowej) - umożliwiają identyfikację dzieci, u których leczenie zapobiegające progresji dalszego uszkodzenia nerki można rozpocząć już na etapie ryzyka (Risk) lub uszkodzenia (Injury), ocenianego w pięciostopniowej pediatrycznej lub neonatologicznej skali RIFLE (Risk; Injury; Failure; Loss of Function; End Stage Kidney - p/nRIFLE), co powinno skutkować wcześniejszą interwencją farmakologiczną, płynową albo wcześniejszym zastosowaniem technik nerkozastępczych (Renal Replacemet Therapies - RRT), gdyż to właśnie stopień przewodnienia w momencie rozpoczynania RRT wg współczesnego piśmiennictwa - stanowi najpoważniejszy, znamieny statystycznie czynnik wzrostu ryzyka śmiertelności pacjentów z AKI.

Dzięki postępowi technicznemu, który dokonał się w naukach powiązanych z medycyną w okresie ostatnich dwóch dekad na istotnym znaczeniu zyskały tzw. ciągłe techniki leczenia nerkozastępczego (Continous Renal Replacemet Therapies - CRRT). Aktualnie, niezwykle ważna jest nie tylko wiedza dotycząca kwalifikacji pacjentów do tej metody leczenia wraz z oceną czynników ryzyka wpływających na ich śmiertelność ale także równie istotne są informacje dotyczące czynników wpływających na czas przeżycia samych filtrów włączając w to rodzaj stosowanej antykoagulacji. Zasadnicze metody antykoagulacji, nad którymi

prowadzone są badania stanowią antykoagulacja heparynowa oraz tzw. regionalna antykoagulacja cytrynianowa. We współczesnym piśmiennictwie można odnaleźć sprzeczne dane na temat przewagi konkretnej metody antykoagulacji w odniesieniu do czasu przeżycia zestawów krążenia pozaustrojowego w technice CRRT.

Opracowanie zagadnienia ostrego uszkodzenia nerek u dzieci i noworodków ze szczególnym naciskiem **na aspekt praktycznego wykorzystywania uzyskanych wyników w wymiarze codziennej praktyki klinicznej oraz nowoczesnego podejścia do problematyki leczenia ostrej niewydolności nerek** - jest moim indywidualnym wkładem w naukę, dotyczącym problematyki wczesnego rozpoznawania i postępowania w sytuacjach klinicznych grożących wystąpieniem ostrego uszkodzenia nerek u dzieci i noworodków.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Krzysztof Kobylarz, Constantinos J. Stefanidis, Alina Sobczak and Dorota Drożdż: Filter size not the anticoagulation method is the decisive factor in CRRT circuit survival: *Kidney Blood Press. Res.* 2017, 42: 327–337 (DOI:10.1159/000477609).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: 1/opracowaniu planu badania; 2/opracowaniu bazy danych; 3/zgromadzeniu piśmiennictwa; 4/interpretacji wyników badań; 5/przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 65%. Dane za 2016 r.: IF: 3.104; MNiSW: 25.

2. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Przemko Kwinta, Katarzyna Zachwieja, Tomasz Tomasik, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Dorota Drożdż: Reference ranges and impact of selected confounders on classic serum and urinary renal markers in neonatal period. *Adv. Med. Sci.* 2017; 62: 143–150 (DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.002).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: 1/opracowaniu planu badania; 2/opracowaniu bazy danych; 3/zgromadzeniu piśmiennictwa; 4/interpretacji wyników badań; 5/przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%. Dane za 2016 r.: IF: 1.364; MNiSW: 15.

3. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Przemko Kwinta, Tomasz Tomasik, Katarzyna Zachwieja, Barbara Klich, Marcin Tkaczyk, Dorota Drożdż, Jacek A. Pietrzyk: Clinical validity of urinary interleukin 18 and interleukin 6 determinations in preterm newborns. *Przegl. Lek.* 2015, 72, 11: 589-596.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: 1/opracowaniu planu badania; 2/opracowaniu bazy danych; 3/zgromadzeniu piśmiennictwa; 4/interpretacji wyników badań; 5/przygotowaniu manuskryptu; Mój udział procentowy szacuję na 60%. MNiSW: 10.

4. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Alina Sobczak, Anna Horbaczewska Agata Filipiak Katarzyna Zachwieja, Krzysztof Kobylarz, Marcin Tkaczyk, Dorota Drożdż, Jacek A. Pietrzyk: Acute Kidney Injury in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Poland:

A Retrospective Study. *Kidney Blood Press. Res.* 2014, 39: 28-39 (DOI: 10.1159/000355774).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: 1/opracowaniu planu pracy; 2/opracowaniu bazy danych; 3/zgromadzeniu piśmiennictwa; 4/interpretacji wyników badań; 5/przygotowaniu manuskryptu; Mój udział procentowy szacuję na 60%. IF: 2.123; MNiSW: 20.

5. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Tomasz Mroczek, Dorota Drożdż, Krystyna Sztefko, Anna Moczulska, Jacek A. Pietrzyk. Serum Interleukin 6 Levels as an Early Marker of Acute Kidney Injury in Children After Cardiac Surgery. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013, 22, 3, 377–386.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: 1/opracowaniu planu badania; 2/opracowaniu bazy danych; 3/zgromadzeniu piśmiennictwa; 4/interpretacji wyników badań; 5/przygotowaniu manuskryptu; Mój udział procentowy szacuję na 60%.

IF: 0.333; MNiSW: 15.

Łączna wartość bibliometryczna cyklu powyżej wymienionych publikacji wynosi:

IF: 6,924; punktacja MNiSW: 85.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

4.1. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Krzysztof Kobylarz, Constantinos J. Stefanidis, Alina Sobczak and Dorota Drożdż: Filter size not the anticoagulation method is the decisive factor in CRRT circuit survival: *Kidney Blood Press. Res.* 2017, 42: 327–337 (DOI:10.1159/000477609).

W okresie ostatnich 20 lat w wielu rozwiniętych gospodarczo krajach ciągłe metody technik nerkozastępczych (continuous renal replacement therapy: CRRT) stały się najczęściej wybieraną metodą do leczenia dzieci z ostrą niewydolnością nerek (acute renal failure: ARF) oraz niewydolnością wielonarządową (multi organ failure: MOF). Z uwagi na fakt, że ta metoda stała się standardową, pozaustrojową techniką leczenia nerkozastępczego - wiele powiązanych z nią kwestii, które potencjalnie mogą mieć wpływ na śmiertelność dzieci leczonych przy pomocy CRRT lub te, które mogą mieć wpływ na przeżycie samych zestawów do krążenia pozaustrojowego – mocno zyskały na znaczeniu. Skuteczność technik CRRT bezpośrednio zależy od czasu przeżycia zestawu do krążenia pozaustrojowego – przy czym najczęstszym powikłaniem jest przedwczesne wykrzepianie filtra, dlatego też ważną kwestią stała się metoda stosowanej antykoagulacji (heparyna vs. metoda regionalnej antykoagulacji z zastosowaniem cytrynianów). Zasadniczym celem badania była ocena czynników powiązanych z czasem przeżycia filtrów (takich jak: wielkość filtra oraz wartości ciśnień na filtrze charakteryzujących procedurę CRRT) wraz z metodą zastosowanej antykoagulacji. Wyniki badania nie wykazały różnic w czasie przeżycia filtrów w zależności od rodzaju zastosowanej antykoagulacji; natomiast wykazano, że wykrzepianie zestawów do krążenia pozaustrojowego najczęściej dotyczy małych filtrów a czas ich pracy jest znacznie krótszy w porównaniu do większych filtrów (niezależnie od rodzaju zastosowanej antykoagulacji); ponadto stwierdzono, że wykrzepianie zestawów najczęściej ma miejsce w okresie pierwszych 24. godzin pracy zestawu CRRT. Ponadto, w pracy zawarto informacje na temat wartości parametrów opisujących ciśnienia na filtrze dla poszczególnych typów filtrów. Dane te informują o wartościach punktów odcięcia dla ciśnień na filtrze oraz o wartościach współczynników wiarygodności, które wskazują ile razy zwiększa się ryzyko wykrzepienia

danego filtra w porównaniu do filtra który nie wyrzepli, o dobrej lub bardzo dobrej wartości predykcyjnej testu.

4.2. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Przemko Kwinta, Katarzyna Zachwieja, Tomasz Tomasik, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Dorota Drożdż: Reference ranges and impact of selected confounders on classic serum and urinary renal markers in neonatal period. Adv. Med. Sci. 2017, 62: 143–150 (DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.002).

Postęp, który w ostatnich latach dokonał się w opiece neonatologicznej – przyczynił się do znacznego zmniejszenia śmiertelności w populacji noworodków, szczególnie dzieci o małej i bardzo małej urodzeniowej masie ciała. Ceną za coraz większą liczbę uratowanych dzieci o coraz mniejszej masie ciała jest wzrastająca liczba powikłań wiążących się zarówno ze skrajnym wcześniactwem jak i z samym pobytom dziecka w oddziale intensywnej terapii noworodka (OITN) oraz stosowanym leczeniem. Do częstych powikłań okresu noworodkowego należy m.in. ostre uszkodzenie nerek (AKI). Częstość AKI w OITN szacuje się na 6%-24%, natomiast śmiertelność w jej przebiegu na 24%-70%. Dane epidemiologiczne wskazują, że u tych dzieci częściej występują odległe powikłania niedojrzałości nerek, do których należą między innymi nadciśnienie tętnicze oraz przewlekła choroba nerek. Pomimo licznych podjętych na świecie działań mających na celu wprowadzenie do praktyki klinicznej nowatorskich markerów AKI oznaczanych w moczu (np.: NGAL, IL18, OPN, hKIM1) - nadal brak jest konsensusu dotyczącego ich zastosowania w okresie noworodkowym. W związku z tym tak ważne jest określenie wartości referencyjnych klasycznych markerów AKI dla tego okresu życia. Dlatego też celem badania było opracowanie zakresów wartości referencyjnych dla klasycznych markerów AKI oznaczanych w moczu i surowicy w okresie noworodkowym dla dzieci urodzonych o czasie oraz przedwcześnie.

Rezultatem badania było opracowanie norm dla populacji zdrowych noworodków rasy kaukaskiej, w okresie od 4. do 28. doby życia dla stężenia kreatyniny w surowicy krwi, wartości przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate - eGFR), oraz wartości markerów cewkowych (fractional excretion of sodium $[FENa=(uNa \times SCr)/(sNa \times uCr)]$ – FENa oraz renal failure index $(RFI=uNa \times SCr/uCr)$ – RFI). Ponadto opracowano siatki centylowe dla markerów uszkodzenia nerek oznaczanych w moczu takich jak stężenie kreatyniny, sodu oraz wartości osmolarności wraz z wartościami tych parametrów standaryzowanymi na kilogram

masy ciała. Dysponowanie takimi normami - pozwoli na szybszą diagnostykę i podejmowanie celowanych działań terapeutycznych w przypadku podejrzenia AKI u noworodków na bardzo wczesnym jego etapie.

4.3. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Przemko Kwinta, Tomasz Tomasik, Katarzyna Zachwieja, Barbara Klich, Marcin Tkaczyk, Dorota Drożdż, Jacek A. Pietrzyk: Clinical validity of urinary interleukin 18 and interleukin 6 determinations in preterm newborns. Przegl. Lek. 2015, 72, 11: 589-596.

W przypadku noworodków o małej i bardzo małej urodzeniowej masie ciała należy pamiętać, że każdorazowe pobranie krwi jest dla takiego dziecka bardzo obciążające. Dlatego też tak ważne jest opracowanie norm parametrów, które mogą być oznaczane w moczu. Jednymi z częstszych powikłań występujących w oddziałach OITN jest AKI i posocznica – zatem kolejnym celem badań była ocena przydatności stężeń cytokin uznanych w piśmiennictwie jako prozapalne czyli interleukiny 6 i interleukiny 18 oznaczanych w moczu (uIL6 i uIL18) jako wczesnych markerów diagnostycznych dla ww. powikłań - w grupie noworodków małej urodzeniowej masie ciała (<2000g). Wyniki badania pokazały, że stężenie uIL18 oraz wartość tego wskaźnika standaryzowanego na miligram kreatyniny (uIL18/mgCr) może być co prawda dobrym markerem dojrzewania cewek nerkowych w badanej populacji noworodków lecz przy zastosowanych kryteriach rozpoznawania AKI - nie są wiarygodnym markerem do diagnostyki tego powikłania w populacji dzieci o urodzeniowej masie ciała do 2000g. Ponadto, okazało się, że stężenie uIL6 nie jest również wiarygodnym markerem wczesnej diagnostyki posocznicy o etiologii Gram dodatniej w populacji noworodków o małej urodzeniowej masie ciała. Wykazano także, że liczba dni trwania AKI w populacji pacjentów OITN jest ujemnie skorelowana z urodzeniową masą ciała (czas trwania AKI maleje o 0,61 doby na każdy przyrost BW o 100g), oraz że ostre uszkodzenie nerek w populacji noworodków najczęściej przyjmuje postać nieoliguryczną.

4.4. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Alina Sobczak, Anna Horbaczewska, Agata Filipiak, Katarzyna Zachwieja, Krzysztof Kobylarz, Marcin Tkaczyk, Dorota Drożdż, Jacek A. Pietrzyk: Acute Kidney Injury in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Poland: A Retrospective Study. *Kidney Blood Press Res.* 2014, 39: 28-39 (DOI: 10.1159/000355774).

W populacji pediatrycznej AKI dotyczy szczególnie dzieci hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (OIT). Są to zazwyczaj pacjenci po przebytych zabiegach chirurgicznych, z posocznicą, po ciężkich urazach lub z cechami niewydolności wielonarządowej. Powszechnie dostępne, skuteczne lecz jednocześnie coraz bardziej agresywne metody terapeutyczne spowodowały, iż liczba pacjentów hospitalizowanych w pediatrycznych oddziałach intensywnej terapii (POIT) wzrasta, podobnie jak ich narażenie na procedury oraz leki nefrotoksyczne. Są to populacje dzieci o zwiększonym ryzyku AKI, jednak dokładna częstość tego powikłania nadal pozostaje nieznana, chociażby z tego powodu, iż aktualnie, w piśmiennictwie funkcjonuje ponad 35 terminów definiujących AKI. Niemniej jednak, nadal brakuje jednoznacznej, ujednocnionej definicji, którą można by było zastosować do szerokiej populacji dzieci.

Wychodząc z założenia, że opracowanie odpowiedniego algorytmu diagnostycznego w AKI dla POIT pozwoliłoby na wczesną identyfikację pacjentów z grup ryzyka i niezwłoczną interwencję terapeutyczną zanim dojdzie do uszkodzenia wielonarządowego i nieodwracalnej progresji choroby w kierunku schyłkowej niewydolności nerek – podjęto się badania, którego celem była kilkuletnia analiza przypadków AKI w POIT, z uwzględnieniem epidemiologii, oraz częstości rozpoznawania tego powikłania w zależności od zastosowanej definicji. Wyniki badania wykazały, że oliguria nie tylko nie jest miarodajnym markerem wystarczającym do rozpoznania AKI u dzieci do 1. roku życia, ale też, że ryzyko zgonu dzieci, u których średnia diureza w 1. tygodniu hospitalizacji w POIT nie przekroczyła 1,4 ml/kg/godz., jest niemal 2-krotnie wyższe względem ogółu populacji hospitalizowanych dzieci z AKI. Ponadto, wyniki badania ujawniły fakt zbyt późnego i zbyt rzadkiego rozpoznawania AKI w POIT.

4.5. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Tomasz Mroczek, Dorota Drożdż, Krystyna Sztefko, Anna Moczulska, Jacek A. Pietrzyk. Serum Interleukin 6 Levels as an Early Marker of Acute Kidney Injury in Children After Cardiac Surgery. Adv Clin Exp Med. 2013, 22, 3: 377–386.

Zabiegi kardiochirurgiczne w krążeniu pozaustrojowym (cardiopulmonary bypass - CPB) należą do najczęstszych poważnych zabiegów operacyjnych wykonywanych na świecie. Statystyki mówią, że wykonuje się ich rocznie ponad milion. AKI jest częstym powikłaniem po CPB, występującym nawet u 30%-40% dzieci. Do wielu przyczyn tego stanu należy zaliczyć zmniejszony przepływ nerkowy, utratę pulsacyjnego przepływu nerkowego, hipotermię oraz uogólnioną reakcję zapalną. Celem pracy była ocena kliniczna przydatności interleukiny 6 oznaczanej w surowicy (sIL6) we wczesnej (w okresie pierwszych 24. godzin) diagnostyce AKI u dzieci poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu oraz ustalenie zakresu swoistości i czułości tego biomarkera. Wyniki badań pokazały, że przekroczenie stężenia sIL6 wynoszącego 185 pg/ml w 2. godzinie po CBP zwiększa ponad 3 – krotnie szansę wystąpienia AKI u dzieci, natomiast każdy wzrost omawianego markera o 100 pg/ml zwiększa tę szansę niemal dwukrotnie. Ponadto, opracowano nomogramy stałych wartości szansy oraz ryzyka wystąpienia AKI, przedstawiając przedziały wartości w zależności od stężenia IL6 w surowicy oraz masy ciała, wieku dziecka oraz czasu zatrzymania krążenia, dzięki czemu stworzono podstawy do szybszej diagnostyki AKI w praktyce klinicznej oddziałów pediatrycznej intensywnej terapii kardiochirurgicznej.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

5.1. Monika Miklaszewska, Katarzyna Zachwieja, Przemysław, Tomasz Mroczek, Krystyna Sztefko, Anna Moczulska, Dorota Drożdż, Jacek A. Pietrzyk: Stężenie IL8 i IL 18 w moczu w 6. godzinie po zabiegu kardiochirurgicznym u dzieci jest dobrym, ale nie doskonałym wskaźnikiem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek w okresie doby po zabiegu. Nefrol. Dial. Pol. 2011, 15, 2: 80-88. MNiSW: 5; ICV: 4.46.

Dzieci poddawane procedurom krążenia pozaustrojowego (CPB) znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia AKI o etiologii przednerkowej, na skutek zespołu małego rzutu, niedokrwienia lub niedotlenienia nerki. Populacja dzieci z wrodzonymi wadami serca

jest szczególnie podatna na wystąpienie AKI z uwagi na fakt, że wielu z tych pacjentów wymaga niejednokrotnie licznych, skomplikowanych procedur korygujących wadę, wykonywanych często w krótkich odstępach czasu w krążeniu pozaustrojowym. Celem pracy była próba oceny klinicznej przydatności oznaczanych w moczu stężeń interleukiny 8 oraz interleukiny 18 (uIL8; uIL18) we wczesnej (w okresie pierwszych 24. godzin) diagnostyce AKI u dzieci poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu w krążeniu pozaustrojowym oraz ustalenie zakresu swoistości i czułości tych biomarkerów. Wyniki pokazały, że średnie stężenia z okresu doby badanych cytokin były istotnie statystycznie wyższe w grupie dzieci, u których doszło do wystąpienia epizodu AKI względem grupy, w której funkcja nerek była prawidłowa; ponadto wykazano, że maksymalne stężenia uIL8 i uIL18 zostały osiągnięte w 18. godzinie po zabiegu CPB. Analiza uzyskanych rezultatów pozwoliła na sformułowanie wniosku, że oznaczanie uIL8 i uIL18 u dzieci po zabiegach CPB w 6. godzinie po operacji jest dobrym ale nie idealnym markerem ryzyka wystąpienia AKI, gdyż ryzyko tego powikłania dla punktów odcięcia uIL8 (4,22 pg/ml; AUROC=71%) oraz uIL18 (44 pg/ml; AUROC=72,3%) wzrasta w populacji pacjentów kardiochirurgicznych odpowiednio 2,5 oraz 2,7-krotnie.

5.2. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Tomasz Mroczek, Dorota Drożdż, Krystyna Sztefko, Przemysław Sypka, Jacek A. Pietrzyk: Ocena przydatności klinicznej różnych wzorów, stosowanych do wyliczania filtracji kłębuszkowej oraz stężenia kreatyniny w surowicy u dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym, do oceny ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek. Nefrol. Dial. Pol. 2013, 17: 12-18. MNiSW: 4

Celem badań była również analiza porównawcza oraz ocena przydatności klinicznej różnych wzorów umożliwiających wyliczenie szacowanego przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate - eGFR) u dzieci w okresie pierwszych 24. godzin po zabiegach kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym do oceny ryzyka wystąpienia AKI. Jako wartość referencyjną zastosowano 3-markerowy wzór wg Schwartz'a i wsp. (eGFR3MS). Z analizy krzywych ROC (receiver operating characteristic) dla eGFR3MS w 6. godzinie po CPB wynikało, że ryzyko AKI wzrasta ponad 2-krotnie dla wartości eGFR poniżej 77 ml/min (AUROC = 70%). W przypadku tzw. 1-markerowego wzoru wg Schwartz'a i wsp. (eGFR1MS) tym punktem odcięcia okazała się być wartość 63 ml/min. Wzory uwzględniające jedynie stężenie Cystystyny C oraz wartości stężenia surowiczego kreatyniny okazały się mało przydatne

klinicznie, z uwagi na zbyt małą czułość badanych markerów. Wykazano, że zastosowanie 1-markerowego wzoru Schwartz'a i wsp. do wyliczenia eGFR wykorzystującego jedynie surowicze stężenie kreatyniny SCr, pomimo wielu swoich ograniczeń, już w 6. godzinie po CPB, dla wartości punktu odcięcia eGFR wynoszącego 63 ml/min, pozwala wykryć u operowanych dzieci 2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia AKI. Sam wzór zdaje się być prostym, praktycznym i wiarygodnym sposobem do oceny funkcji nerek w omawianej populacji chorych. Natomiast roli tej nie spełniają metody wykorzystujące do obliczeń wyłącznie stężenie cystatyny C.

5.3. Monika Miklaszewska, Przemysław Korohoda, Katarzyna Zachwieja, Michał Wolnicki, Małgorzata Mizerska-Wasiak, Dorota Drozd, Jacek A. Pietrzyk: Can We Further Improve the Quality of Nephro-Urological Care in Children with Myelomeningocele? Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016, 13, 876 (DOI:10.3390/ijerph13090876). IF: 2.101; MNSW:25.

Mielodysplazja (w tym przepuklina oponowa – rdzeniowa oraz rozszczep kręgosłupa) należą do jednych z najczęstszych (0.3-4.5 przypadków/1000 żywych urodzeń) nie-chromosomowych wad wrodzonych, które skutkują ciężkim kalectwem, uszkodzeniem wielu narządów i układów w tym układu moczowego i nerek. W naszym kraju dzieci te stanowią dość istotny odsetek pacjentów poradni nefrologicznych, urologicznych, neurologicznych, ortopedycznych, gastroenterologicznych i wielu innych wymagając praktycznie przez całe swoje życie wiele - specjalistycznej opieki.

Jednym z najcięższych powikłań, które mogą się pojawić w tej grupie pacjentów determinujących całe ich dalsze życie jest przewlekła i schyłkowa niewydolność nerek oraz konieczność leczenia nerkozastępczego, które w przypadku tej populacji pacjentów może być niezwykle trudne z przyczyn technicznych. W związku z powyższymi uwarunkowaniami - celem badania była ocena bliznowacenia oraz funkcji nerek w okresie 5-letniej obserwacji w populacji dzieci z MMC wraz z analizą czynników mających wpływ na te powikłania. Wykazano, że wysoki stopień odpływów pęcherzowo – moczowodowych, gorączkowe epizody zakażeń układu moczowego, trabekulacja ścian pęcherza moczowego oraz starszy wiek dziecka stanowią istotne czynniki ryzyka uszkodzenia nerek obrazowanego w scyntygrafii. Okazało się także, że powyżej 2. epizodów gorączkowych zakażeń układu moczowego rocznie zwiększa ponad 5 - krotnie ryzyko poważnego uszkodzenia nerek u tych dzieci. Wykonywanie renoscyntygrafii oraz ocena filtracji kłębuszkowej metodą z wykorzystaniem Cystatyny C i

iohexolu są kluczowe dla rzetelnej oceny funkcji nerek w omawianej populacji chorych, gdyż stężenie surowicze kreatyniny z uwagi na małą masę mięśniową u tych dzieci - nie jest wiarygodne.

5.4. Miklaszewska Monika, Zoltan Prohászka, Katarzyna Zachwieja, Dorottya Csuka, Agnes Szilágyi, Anna Moczulska, Dorota Drożdż: Significance of complement system diagnostics in thrombotic microangiopathies; [Znaczenie diagnostyki układu dopełniacza w przebiegu mikroangiopatii zakrzepowych]. Przegl. Lek. 2017, 74, 6: 244-248. (Dane za 2016 rok: MNiSW: 10)

Mikroangiopatie zakrzepowe (thrombotic microangiopathies - TMA) są to rzadkie, zagrażające życiu choroby o zróżnicowanej etiologii, co powoduje, że identyfikacja poszczególnych postaci oraz właściwe ich leczenie jest trudne. Szczegółowa diagnostyka układu dopełniacza, czasami wzbogacona o diagnostykę genetyczną, jest zasadniczo zalecana we wszystkich przypadkach TMA, gdyż umożliwia zindywidualizowanie planu leczenia, oszacowanie rokowania oraz ryzyka nawrotu choroby, co zostało zobrazowane na przykładzie zamieszczonych opisów przypadków TMA u kilkorga pacjentów. Praca zawiera opis sześciu przypadków zespołu hemolityczno – mocznicowego (hemolytic uremic syndrome - HUS) nie związanego z zakażeniem bakteriami produkującymi Shigatoksynę - w tym: dwa przypadki atypowego HUS (aHUS) wywołanego obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi H (DEAP-HUS); przypadek aHUS wywołanego mutacją w genie diacyloglicerolu epsilon (DGKE); przypadek aHUS wywołanego mutacją w genie błonowego kofaktora białkowego (membrane cofactor protein – MCP); przypadek HUS wywołanego zakażeniem *Streptococcus pneumoniae* (Strep-HUS) oraz przypadek HUS wtórnego do posocznicy wywołanej przez *Escherichia coli*. U wszystkich dzieci została przeprowadzona szczegółowa diagnostyka układu dopełniacza; natomiast u piątki z nich – również diagnostyka genetyczna. Na przykładzie zamieszczonych opisów przypadków przedstawiono złożoność patogenezy TMA oraz znaczenie przeprowadzenia diagnostyki różnicowej we wszystkich przypadkach HUS nie związanych z Shigatoksyną, głównie z uwagi na istotne ryzyko wystąpienia przewlekłej lub schyłkowej niewydolności nerek, nawrotu aHUS w nerce własnej lub przeszczepionej jak i do potencjalnej przewlekłej terapii eculizumabem.

6. Inne osiągnięcia naukowo-badawcze - nie ujęte w punkcie 5.

W latach 2006-2010 byłam pomysłodawcą, głównym autorem wniosku oraz sprawozdania projektu badawczego: „Wczesne laboratoryjne markery ostrej niewydolności nerek u dzieci”; natomiast w latach 2009-2014 - byłam kierownikiem i głównym wykonawcą projektu badawczego własnego: „Ocena wczesnych markerów uszkodzenia nerek u noworodków w kontekście najczęstszych powikłań okresu noworodkowego”.

W swojej pracy naukowo-badawczej współuczestniczyłam i nadal współuczestniczę w licznych krajowych i międzynarodowych projektach badawczych. Jednym z ważniejszych projektów, w których brałam udział w latach 2008-2010 był ogólnopolski program kliniczny OLAF, którego wyniki pozwoliły na opracowanie nowych siatek centylowych ciśnienia tętniczego, wysokości, masy ciała, wskaźnika masy ciała (BMI), częstości tętna, grubości fałdów skórno-tłuszczowych, obwodów talii i bioder w reprezentatywnej populacji polskich dzieci, w wieku 7-18 lat. Ponadto, wyniki badania pozwoliły na określenie częstości występowania nadwagi i otyłości oraz ocenę ekspozycji na czynniki sprzyjające tym nieprawidłowościom, które występują w środowisku szkolnym.

Aktualnie biorę aktywny udział w międzynarodowych projektach, dotyczących badań genetycznych w rzadkich lub dziedzicznych chorobach nerek w tym we wrodzonych wadach układu moczowego i nerek (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: CAKUT), autosomalnie recesywnej wielotorbielowatości nerek i wątroby (ARegPKD) oraz kłębuszkowych zapaleniach nerek (Nefropatii IgA, Nefropatii w przebiegu choroby Schoenleina-Henocha, Nefropatii Błoniastej). Jestem także aktywnym badaczem w ogólnopolskim badaniu poświęconemu moczeniu nocnemu u dzieci oraz w ogólnopolskim rejestrze dzieci z zespołem hemolityczno – mocznicowym.

Posiadając certyfikat dobrej praktyki klinicznej (GCP For Investigators) – od 2003 roku wzięłam aktywny udział w 8 badaniach klinicznych dotyczących farmakoterapii dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

Od 2015 roku biorę aktywny udział w programie wydawnictwa Medycyny Praktycznej – Pediatrii z cyklu: „Zapytaj eksperta.”

Zajęłam 50. miejsce w rankingu stu naukowców z WL UJ CM z największym dorobkiem publikacyjnym za rok 2016.

W najbliższej przyszłości główny nurt mojej działalności naukowej będzie się nadal skupiał na analizie wyników leczenia ciągłymi technikami nerkozastępczymi jako optymalnymi metodami postępowania w sytuacji ostrego uszkodzenia nerek u dzieci w neonatologicznych, pediatrycznych i kardiochirurgicznych oddziałach intensywnej terapii. Aktualnie jest zgłoszona i wstępnie przyjęta do publikacji praca dotycząca tej tematyki, gdzie jestem pierwszym autorem. Ponadto, planuję prospektywne badania funkcji nerek u dzieci z przepuklinami oponowo – rdzeniowymi i nieneurogennymi pęcherzami neurogennymi a także badania u noworodków, u których prenatalnie wykryto wadę układu moczowego.

7. Osiągnięcia dydaktyczne oraz organizacyjne

Od 2002 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne (seminaria, wykłady, ćwiczenia, zaliczenia, egzaminy) ze studentami Kierunku Lekarskiego, Lekarsko-Dentystycznego Wydziału Lekarskiego UJ CM, Zakładu Ratownictwa Medycznego UJ CM oraz Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM - z zakresu propedeutyki pediatrii i nefrologii dziecięcej.

W roku 2006 brałam czynny udział jako Członek Komitetu Organizacyjnego IV zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej oraz Członek Komitetu Organizacyjnego European Working Group on Psychological Aspects of Children with Chronic Renal Failure (EWOPA) - organizowanych w Krakowie.

W latach 2011-2013 jako założyciel i opiekun Koła Naukowego II STN przy Zakładzie Dializ Katedry Pediatrii CMUJ - doprowadziłam do powstania i opublikowania na Liście Filadelfijskiej pracy naukowej poświęconej tematyce ostrego uszkodzenia nerek u dzieci.

W 2013 roku brałam udział jako wykładowca na 2 kursach specjalizacyjnych dla pielęgniarek organizowanych przez Izbę Pielęgniarską w Krakowie z zakresu nefrologii dziecięcej.

W 2009 i 2016 roku – prowadziłam wykłady w ramach zebrań Katedry i Kliniki Pediatrii UJ CM na temat wczesnej diagnostyki ostrego uszkodzenia nerek oraz atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci.

W 2015 roku – przygotowałam i wygłosiłam wykład „Genetycznie uwarunkowane choroby nerek” dla lekarzy specjalizujących się w genetyce klinicznej.

Jestem autorem 4 rozdziałów poświęconych tematyce nefrologii dziecięcej wydanych w podręcznikach dla studentów.

8.Podsumowanie dorobku naukowego- analiza bibliometryczna:

Jestem **pierwszym autorem** - **13** oryginalnych publikacji pełnotekstowych o łącznej wartości **IF: 9.025** oraz punktacji KBN/MNiSzW – **135**;

Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection: **41**; Indeks Hirscha: **4**;

W skład całości mojego dorobku naukowego w rozumieniu publikacji pełnotekstowych wchodzi wg bazy BM UJ CM:

1/ **52** oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych - o łącznej wartości IF: **131.485**;
MNiSzW: **797** pkt;

2/ **8** prac poglądowych (w tym 5 jako 1. autor) - o łącznej wartości IF- **0** ; MNiSzW- **31** pkt;

3/ **12** opisów przypadków (w tym 3 jako 1. autor) - o łącznej wartości IF- **3.451**;
MNiSzW - **95** pkt;

4/ **2** Rozdziały w monografiach i podręcznikach;

Sumaryczny impact factor publikacji mojego autorstwa: **134.936** (wraz z listą publikacji w badaniach wielośrodkowych: **146.155**).

Łączna liczba doniesień zjazdowych – **145**; w tym: międzynarodowe: **42**; krajowe **103**.

Listę publikacji **niewchodzących w skład osiągnięcia** w rozumieniu art. 16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) - załączono w odrębnym dokumencie.

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 17.08.2017 roku.



.....
Podpis Kandydata