

Małgorzata Sładek

Autoreferat

Opis dorobku i osiągnięć
naukowych, zawodowych
i dydaktycznych

Załącznik 2



Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kraków 2014

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| 1. ŻYCIORYS I PODSUMOWANIE PRACY ZAWODOWEJ | 3 |
| 1.1. DANE OSOBOWE..... | 3 |
| 1.2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE..... | 4 |
| 1.3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH | 5 |
| 1.4. UDZIAŁ W SZKOLENIACH W KRAJU I ZAGRANICĄ | 6 |
| 1.5. DOŚWIADCZENIA NAUKOWE ZDOBYTE W KRAJU I ZAGRANICĄ | 8 |
| 2. 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.)..... | 9 |
| 2.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO: | 9 |
| 2.2. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY HABILITACYJNEJ: | 10 |
| 2.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRACY/PRAĆ I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIE ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA..... | 11 |
| 3. OPIS POZOSTAŁEGO DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH (WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH PUBLIKACJI OPUBLIKOWANYCH PO DOKTORACIE ORAZ GŁÓWNE KIERUNKI ROZWOJU NAUKOWEGO) | 19 |
| 3.1. PUBLIKACJE NAUKOWE PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA | 19 |
| 3.1.1. Badania nad patomechanizmem zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej..... | 19 |
| 3.1.2. Badania nad rolą surfaktantu na wymianę pęcherzykową | 19 |
| 3.2. PUBLIKACJE NAUKOWE PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA | 20 |
| 3.2.1. Pozostałe publikacje dotyczące nieswoistych zapaleń jelit u dzieci..... | 20 |
| 3.2.1.2. Badania nad patomechanizmem nieswoistych zapaleń jelit | 21 |
| 3.2.1.3. Badania dotyczące aspektów diagnostycznych nieswoistych zapaleń jelit | 22 |
| 3.2.1.4. Badania i praktyka kliniczna dotycząca strategii postępowania terapeutycznego w nieswoistych zapaleniach jelit w tym leczenia biologicznego. | 22 |
| 3.2.2. Cykl publikacji dotyczących zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego u dzieci. | 23 |
| 3.2.3. Badania dotyczące zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> u dzieci | 24 |
| 3.2.4. Publikacje z zakresu gastroenterologii dziecięcej – praktyka kliniczna i endoskopia przewodu pokarmowego..... | 24 |
| 4. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA (NA DZIEŃ 30.08.2014 R.)..... | 25 |
| 4.2. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁEGO DOROBKU NAUKOWEGO | 25 |
| 4.3. PUBLIKACJE PO DOKTORACIE (AUTOR/WSPÓLAUTOR) | 26 |
| 5. UDZIAŁ W PROJEKTACH I GRANTACH BADAWCZYCH..... | 27 |
| 6. WSPÓLPRACA MIĘDZYNARODOWA | 29 |
| 7. CZŁONKOWSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH..... | 30 |
| 7.1. TOWARZYSTWA MIĘDZYNARODOWE | 30 |
| 7.2. TOWARZYSTWA KRAJOWE..... | 30 |
| 7.3. UDZIAŁ W ZESPOŁACH EKSPERCKICH I KONKURSOWYCH. | 30 |
| 8. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA..... | 30 |
| 9. NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA POZNAWCZE I OSIĄGNIĘCIA PRAKTYCZNE | 31 |
| 10. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA ORAZ KSZTAŁCENIE KADR NAUKOWYCH | 33 |
| 10.1. OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI I LEKARZAMI W TOKU SPECJALIZACJI. | 33 |
| 10.1.1. Opiekun Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pediatrii Gastroenterologii i Żywienia UJ CM. | 33 |
| 10.1.2. Studenci..... | 33 |
| 10.2. LEKARZE W TRAKCIE SPECJALIZACJI..... | 34 |
| 11. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA..... | 35 |
| 12. DZIAŁALNOŚĆ SPOŁECZNA | 36 |

ŻYCIORYS I PODSUMOWANIE PRACY ZAWODOWEJ**1.1. DANE OSOBOWE**

| | |
|--------------------------------|--|
| Imię i nazwisko: | Małgorzata Klementyna Sładek |
| Miejsce zatrudnienia: | Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum 30-663 Kraków, Wielicka 265 tel. : 12 657 40 12 fax: 12 658 10 88 e-mail: pedgi@mp.pl |
| Tytuł naukowy: | doktor nauk medycznych |
| Stanowisko: | starszy wykładowca |
| Specjalizacje zawodowe: | pediatria – II stopień gastroenterologia |
| E-mail: | misladek@cyfronet.pl |

1.2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

1985 - dyplom lekarza medycyny, Akademia Medyczna im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, Wydział Lekarski

1991 - dyplom specjalisty pierwszego stopnia w zakresie pediatrii, Wojewódzki Wydział Zdrowia w Krakowie

1994 - dyplom doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie. Rozprawa doktorska pt.: „Doświadczalna ocena chemoreceptorów obwodowych w regulacji oddychania”, Promotor – Prof. dr hab. med. Janina Stopyrowa

1996 - dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie pediatrii, Wojewódzki Wydział Zdrowia w Krakowie

2003 - dyplom specjalisty w zakresie gastroenterologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2003 - dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie panendoskopii, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Warszawa

2003 - dyplom umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie kolonoskopii, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Warszawa

*1.3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU
W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH*

- 1985 -1986** II Klinika Chorób Dzieci, Instytut Pediatrii Akademii Medycznej w Krakowie
30-663 Kraków, Wielicka 265
Staż podyplomowy
- 1986 - 1994** II Klinika Chorób Dzieci, Instytut Pediatrii Akademii Medycznej w Krakowie,
30-663 Kraków, Wielicka 265
Młodszy asystent
- 1994 - 1997** II Klinika Chorób Dzieci, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
30-663 Kraków, Wielicka 265
Asystent
- 1997 - 2010** Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie,
30-663 Kraków, Wielicka 265
Adiunkt
- 2010 - nadal** Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia,
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
30-663 Kraków, Wielicka 265
Starszy wykładowca

1.4. UDZIAŁ W SZKOLENIACH W KRAJU I ZAGRANICĄ

1985 - Oddział Intensywnej Terapii, Uniwersytet Bordeaux II, Bordeaux, Francja, staż.

1994 - Certyfikat kursu "International European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Summer School", Białystok.

1995 - Certyfikat kursu "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Summer School", Wilsede, Niemcy.

1996 - Certyfikat specjalistycznego szkolenia z zakresu zastosowania manometrii i pHmetrii przewodu pokarmowego, Kraków.

1996 - Certyfikat kursu „Motility Disorders in the Gastro-Intestinal Tract in Children – Diagnosis and Treatment”, Amsterdam, Holandia.

1997 - Certyfikat kursu "3rd European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Nutricia Research Forum for Young Investigators", Barcelona, Hiszpania.

1997 - Certyfikat kursu "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Traveling Summer School: Advances in Pediatric Gastroenterology", Jabłonna.

1998 - Certyfikat kursu „Salzburg-Philadelphia Seminars in Pediatric Gastroenterology”, Salzburg, Austria.

1999 - Certyfikat kursu Project HOPE „Obraz kliniczny i postępowanie w schorzeniach przewodu pokarmowego u dzieci”, Kraków.

2001 - Certyfikat kursu podyplomowego „Post-Graduate Course at the Annual Meeting of ESPGHAN”, Genewa, Szwajcaria.

2004 - Certyfikat kursu doskonalącego: „Leczenie żywieniowe integralną częścią opieki nad chorym”, Postępy w Medycynie, Sympozja i Kursy Szkoleniowe Medycyny Praktycznej, Kraków.

2004 - Certyfikat kursu doskonalącego: „Diagnostyka obrazowa chorób jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem badania USG”, Postępy w Medycynie, Sympozja i Kursy Szkoleniowe Medycyny Praktycznej, Kraków.

2004 - Certyfikat kursu „Warsztaty Endoskopowego Leczenia Krwawień z Górnego Odcinka Przewodu Pokarmowego”, Białystok.

2004 - Certyfikat warsztatów „International Workshop on Advanced Digestive Endoscopy”, Katowice.

2005 - Certyfikat warsztatów „ Gastroenterology and Endotherapy: 23rd European Workshop”, Bruksela, Belgia.

2005 - Certyfikat kursu podyplomowego “European Postgraduate Gastro-Surgical School - 3rd European Pediatric GI Motility Meeting”, Amsterdam, Holandia.

2006 - Certyfikat kursu podyplomowego “Esophageal Function testing and Ambulatory pH/pH Impedance Course”, Denver, USA.

2007 - Certyfikat kursu podyplomowego Europejskiego Towarzystwa Gastroskopii i Endoskopii: „Doskonalenie metod endoskopowej diagnostyki i leczenia chorób układu pokarmowego”, Warszawa.

2008 - Certyfikat kursu: 5th ECCO Educational Workshop on the Implementation of ECCO Consensus on Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis, Warsaw, Poland.

2011 - Dyplom ukończenia kursu: „Introduction to Clinical Research and ICH GCP Training for Investigators”, Kraków.

2013 - Dyplom ukończenia kursu CMKP 5-723/0-00-224-2013: „Żywnienie pozajelitowe i dojelitowe w warunkach szpitalnych i domowych”, Zawiercie.

1.5. DOŚWIADCZENIA NAUKOWE ZDOBYTE W KRAJU I ZAGRANICĄ

- 1988-1989** Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, Research Associate in Neonatology.
- 1990** Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, Research Associate in Neonatology.
- 1992** Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, Research Associate in Neonatology.

W trakcie trzykrotnego pobytu na Uniwersytecie Vanderbilta w Nashville na stanowisku *Research Associate* pracowałam pod kierunkiem Profesora Hakana Sundella i prowadziłam badania nad patomechanizmem zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (SIDS) oraz wpływem hipoksji na odruchowo wywoływany przez stymulację receptorów krtaniowych bezdech w modelu zwierzęcym.

Badania zostały zakończone dwoma pracami opublikowanymi w *Pediatric Research* (**łącznie IF = 5,628**) oraz przedstawiłam je jako rozprawę doktorską zatytułowaną: „Doświadczalna ocena chemoreceptorów obwodowych w regulacji oddychania”, której promotorem była Pani prof. dr hab. med. Janina Stopyrowa.

Uczestniczyłam ponadto w badaniach nad rolą surfaktantu w mechanizmie pęcherzykowej wymiany gazowej w modelu zwierzęcym. Prace badawcze zakończone współautorstwem publikacji w *Pediatric Research* (**IF = 2,771**).

2. 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.).

2.1. *TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:*

„Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci – od prezentacji klinicznej do leczenia indukującego remisję”.

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest cykl pięciu, powiązanych tematycznie prac badawczych dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży. Dwie publikacje odnoszą się do prezentacji klinicznej i wybranych badań laboratoryjnych oznaczanych w surowicy. Ograniczenia oznaczania stężenia kalprotektyny w stolcu w noworozpoznanej, aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna zostały przedstawione w trzeciej pracy. Czwarta publikacja dotyczy adaptacyjnej odpowiedzi wobec glikanów i przydatności oznaczania przeciwciał antyglikanowych w rozpoznawaniu i różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Piąta praca przedstawia skuteczność różnych metod leczenia indukującego remisję w oparciu o normalizację białka C-reaktywnego (CRP), remisję kliniczną oraz remisję kliniczną z normalizacją wskaźników zapalnych w noworozpoznanej chorobie Leśniowskiego-Crohna u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Łączna wartość bibliometryczna publikacji wynosi: **IF=11,036; MNiSW=115.**

2.2. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY HABILITACYJNEJ:

1. **Sładek M**, Ćmiel A. Charakterystyka obrazu klinicznego 146 nowo rozpoznanych przypadków pediatrycznych choroby Leśniowskiego-Crohna. *Prze Gastroenterol* 2011; 6(2): 102-109.
(IF = 0,067; MNiSW/KBN = 15)
2. **Sładek M**, Ćmiel A. Ocena wyników wybranych badań laboratoryjnych u pacjentów z noworozpoznaną chorobą Leśniowskiego – Crohna. *Pediatr Współcz* 2011; 13(3): 5-10.
(MNiSW/KBN = 5)
3. Shaoul R, **Sładek M**, Turner D, Paerregaard A, Veres G, Veereman-Wauters G, Escher J, Amil Dias J, Lionetti P, Staiano A, Kolho KJ, De Ridder L, Nuti F, Cucchiara S, Shevah O, Levine A, ESPGHAN Porto IBD Group. Limitations of Fecal Calprotectin at Diagnosis in Untreated Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(8): 1493-1497.
(IF = 5,119; KBN/MNiSW=40)
4. **Sładek M**, Wasilewska A, Świat A, Ćmiel A. Serum Antigliyan Antibodies in Pediatric-Onset Crohn's Disease: Association with Disease Phenotype and Diagnostic Accuracy. *Prz Gastroenterol* 2014; 9(4): 232-241.
(IF = 0,375; MNiSW/KBN = 15)
5. Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, Staiano A, Escher JC, Kolho KL, Paerregaard A, Martin de Carpi J, Veereman Wauters G, Koletzko S, Shevah O, Finnby L, **Sładek M**. Comparison of Outcomes for Induction of Remission by Exclusive Enteral Nutritional and Medical Therapy in New Onset Pediatric Crohn's Disease: Evaluation of the Porto IBD Group "Growth Relapse and Outcomes With Therapy" (GROWTH CD) Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(2): 278-85.
(IF = 5,475; MNiSW/KBN = 40)

2.3. *OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRACY/PRAĆ I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIE ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA*

Choroba Leśniowskiego-Crohna, jedna z postaci nieswoistych zapaleń jelit, obok wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stała się w ostatnich latach dominującym problemem w gastroenterologii dziecięcej z obserwowaną narastającą częstością zachorowań i obniżaniem się wieku rozpoznania. Choć w wielu przypadkach, obraz kliniczny u dzieci i młodzieży jest zbliżony do prezentowanego u dorosłych, to jednak u niemałej grupy pacjentów pediatrycznych obserwujemy istotne różnice, które w porównaniu do chorych dorosłych odnoszą się do prezentacji klinicznej, lokalizacji i rozległości zmian, predyspozycji związanej z płcią, uwarunkowań genetycznych oraz odpowiedzi na leczenie. Opracowanie modyfikacji klasyfikacji nieswoistych zapaleń jelit dla dorosłych, z uwzględnieniem specyfiki pediatrycznej grupy wiekowej, tzw. klasyfikacji paryskiej ma istotne znaczenie dla właściwego definiowania jednostek chorobowych zarówno w odniesieniu do badań dotyczących naturalnego przebiegu nieswoistych zapaleń jelit jak i poznania ich patogenezы oraz oceny skuteczności interwencji terapeutycznych.

Celem badań przedstawionych w pierwszej publikacji (**Sładek M, Ćmiel A.**

Charakterystyka obrazu klinicznego 146 nowo rozpoznanych przypadków pediatrycznych choroby Leśniowskiego-Crohna. *Prze Gastroenterol 2011; 6(2):102-109*)

była kliniczna i demograficzna charakterystyka choroby Leśniowskiego-Crohna w momencie rozpoznania u dzieci i młodzieży, u których zostało ono ustalone w oparciu o standardowe procedury diagnostyczne obejmujące badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wielokrotnych wycinków oraz badania obrazowe (enterokliza rtg, enterografia MR, KT), postać kliniczna została szczegółowo określona z uwzględnieniem nowej klasyfikacji paryskiej a ocenę aktywności choroby przeprowadzono w oparciu o pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna (PCDAI). Praca powstała w oparciu o prospektywny rejestr prowadzony od 2004 roku w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia UJ CM i elektroniczne gromadzenie danych

pacjentów z noworozpoznanymi przed ukończeniem 18 roku życia nieswoistymi zapaleniami jelit i prezentują analizę danych z lat 2004 – 2010. W badaniach wykazałam, iż w momencie rozpoznania, prezentacja kliniczna choroby Leśniowskiego-Crohna była zróżnicowana z przewagą postaci zapalnej (B1; 75,3%), rozległym zajęciem przewodu pokarmowego (zajęcie jelita grubego i cienkiego; L3 -58,9%) i częstą obecnością zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego (L4a; 51,4%). U niespełna jednej trzeciej (30,6%) chorych stwierdzono lokalizację zmian ograniczoną do jelita grubego. U blisko połowy (47%) pacjentów chorobę rozpoznano między 10 a 17 rokiem życia a u co dziesiątego dziecka przed ukończeniem 5 roku życia. Ponadto wykazałam występowanie różnic związanych z płcią – przeważali chłopcy (56,2%) natomiast dziewczęta prezentowały bardziej ciężką postać choroby i bardziej nasilone zahamowanie tempa wzrostu. Z pośród objawów klinicznych dzieci najczęściej zgłaszały bóle brzucha, biegunkę i krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, jakkolwiek ta uważana za klasyczną triadą objawów była obecna jednocześnie jedynie u 37% chorych. Znaczne zahamowanie tempa wzrostu (<-2SD) obserwowano u 10,3% dzieci, wartości BMI u większości pacjentów (64,8%) mieściły się między 5. a 85. percentylem, natomiast u 6% badanych wskazywały na ryzyko otyłości lub otyłość. Długi czas ($14,47 \pm 22,05$ mies.) występowania objawów przed ustaleniem rozpoznania wskazuje na konieczność rozpowszechniania wiedzy dotyczącej obrazu klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży.

W nawiązaniu do powyższej pracy, celem drugiej publikacji (**Sładek M, Ćmiel A. Ocena wyników wybranych badań laboratoryjnych u pacjentów z noworozpoznaną chorobą Leśniowskiego – Crohna. *Pediatr Współcz* 2011;13(3): 5-10**) była analiz wyników powszechnie wykonywanych badań laboratoryjnych (hemoglobina, płytki krwi, albuminy, OB., białko C-reaktywne) oznaczanych w momencie rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna przed włączeniem leczenia. Badaniami objęto 146 dzieci, z których prawie połowa prezentowała łagodną aktywność choroby (47,4%), natomiast ciężką aktywność stwierdzono u 26,4% badanych. U większości dzieci wartości albumin (61%), hemoglobiny (66%) i płytek krwi (71%) mieściły się w zakresach referencyjnych. Natomiast wskaźniki stanu zapalnego przekraczały zakresy referencyjne u ponad połowy badanych (OB. - 62%,

CRP - 60%). Częstość nieprawidłowych wyników korelowała z aktywnością choroby ale u 19% pacjentów wartości wszystkich oznaczeń mieściły się w zakresach referencyjnych. Lokalizacja mian zapalnych nie miała istotnego wpływu na częstość występowania nieprawidłowych wyników dla OB., CRP, hemoglobiny, płytek krwi i albumin. Częściej u dziewcząt stwierdzano niski poziom hemoglobiny i podwyższone OB. ($p < 0,05$). Wykazanie, iż znacząca liczba pacjentów w momencie rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna prezentowała wyniki badań laboratoryjnych w zakresach referencyjnych w praktyce klinicznej oznacza, iż badania laboratoryjne nie mogą mieć charakteru przesiewowego. W przypadku podejrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna wyniki w zakresach referencyjnych należy interpretować z ostrożnością i nie powinny stanowić oparcia do podjęcia decyzji o skierowaniu pacjenta do specjalistycznej diagnostyki.

Dla oceny aktywnego zapalenia śluzówki jelitowej, w wielu badaniach wykazano przewagę wskaźników zapalnych badanych w stolcu nad oznaczanymi w surowicy. Ograniczenia pomiaru stężenia kalprotektyny w stolcu w rozpoznaniu choroby Leśniowskiego-Crohna u nieleczonych pacjentów pediatrycznych oraz ustalenie korelacji między poziomami kalprotektyny w stolcu a lokalizacją zmian zapalnych, aktywnością kliniczną i wskaźnikami zapalenia oznaczanymi w surowicy zostały przedstawione w pracy zatytułowanej: **„Limitations of Fecal Calprotectin at Diagnosis in Untreated Pediatric Crohn's Disease”** (Shaoul R, Śladek M, Turner D, Paerregaard A, Veres G, Veereman-Wauters G, Escher J, Amil Dias J, Lionetti P, Staiano A, Kolho KJ, De Ridder L, Nuti F, Cucchiara S, Shevah O, Levine A, ESPGHAN Porto IBD Group. *Inflamm Bowel Dis* **2012;18(8):1493-1497**). W momencie rozpoznania, podwyższone stężenie kalprotektyny obserwowano u 95% pacjentów. Troje dzieci, które miało prawidłowe stężenie kalprotektyny miało również prawidłowy lub niski poziom CRP i/lub OB. Nie wykazano zależności między stężeniem kalprotektyny a wiekiem, płcią i co najważniejsze - lokalizacją zmian chorobowych. Średnie wartości kalprotektyny w stolcu u pacjentów ze zmianami w jelicie cienkim oraz jelicie grubym z lub bez zajęcia jelita cienkiego nie różniły się istotnie (2198 μ g/g; IQR 696-2400 vs. 2400 μ g/g; IQR475-2400; $P=0,76$). Stężenie kalprotektyny nie korelowało z aktywnością choroby ocenianą w oparciu o wskaźniki

kliniczne (PCDAI, ogólna ocena kliniczna), natomiast wykazano korelację z CRP co wskazuje na rozbieżności w ocenie aktywności choroby między oceną kliniczną a wskaźnikami laboratoryjnymi stanu zapalnego. Dzieci z prawidłowym stężeniem kalprotektyny miały niewielkie zmiany endoskopowe i równocześnie niskie wartości wskaźników zapalnych w surowicy, co może wskazywać na ograniczone możliwości diagnostyczne u pacjentów z minimalnymi zmianami endoskopowymi i niską aktywnością zapalną.

W wielu dotychczasowych publikacjach sugerowano przydatność oznaczeń serologicznych w diagnostyce i różnicowaniu nieswoistych zapaleń jelit jakkolwiek wyniki nie są jednoznaczne. Kolejnym etapem prac były badania nad profilem odpowiedzi adaptacyjnej wobec glikanów i analiza przydatności nowych przeciwciał antyglikanowych w diagnostyce i różnicowaniu nieswoistych zapaleń jelit w pediatrycznej grupie wiekowej. Wyniki przedstawiłam w czwartej publikacji zatytułowanej „***Serum Antiglycan Antibodies in Pediatric-onset Crohn’s Disease: Association with Disease Phenotype and Diagnostic Accuracy***” (**Prz Gastroenterol 2014; 9(4): 232-241**). Obok zaburzeń mechanizmów pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, które powodują wzmożoną produkcję cytokin prozapalnych w nieswoistych zapaleniach jelit dochodzi również do nadmiernie aktywnej odpowiedzi adaptacyjnej i syntezy przeciwciał. Liczne badania wykazały obecność wielu przeciwciał skierowanych wobec różnym epitopom bakteryjnym oraz wobec niezidentyfikowanemu antygenowi cytoplazmy neutrofilów (pANCA). Po odkryciu ASCA - pierwszych przeciwciał związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, które skierowane są wobec mannanowi obecnemu na powierzchni drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, dalsze badania pozwoliły na identyfikację nowych przeciwciał antyglikanowych, w tym reagujących z chitobiozydem (ACCA), laminarybiozydem (ALCA), mannobiozydem (AMCA). U pacjentów dorosłych wykazano asocjacje między obecnością specyficznych markerów serologicznych a określoną prezentacją kliniczną i lokalizacją zmian zapalnych, postępującym i powikłanym przebiegiem klinicznym a także odpowiedzią na leczenie. Dane dotyczące pacjentów pediatrycznych są nieliczne. W przedstawionych badaniach wykazałam powiązanie przeciwciał antyglikanowych (ASCA, ACCA, ALCA, AMCA) z chorobą Leśniowskiego-Crohna u dzieci oraz jej określoną prezentacją kliniczną (postacią

powikłaną i lokalizacją zmian w jelicie grubym i jelicie cienkim). Nasilenie odpowiedzi immunologicznej, oceniane sumą skal kwartylowych dla ACCA, ALCA i AMCA, było powiązane ze starszym wiekiem rozpoznania (A1b) i lokalizacją zmian (jelito końcowe i grube; (L3)). Najlepszym markerem serologicznym choroby Leśniowskiego-Crohna pozostały ASCA, natomiast ACCA, ALCA i AMCA wykazały ograniczone możliwości diagnostyczne i w praktyce klinicznej nie mogą być zalecane do stosowania w badaniach przesiewowych. Jakkolwiek, w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i ujemnymi ASCA, prawie połowa badanych (49%) wykazała obecność jednego z przeciwciał antyglikanowych co wskazuje że ich oznaczanie może ułatwiać serologiczne różnicowanie choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku braku stwierdzenia ASCA. Obserwowano ograniczone nakładanie się przeciwciał antyglikanowych co przemawia za zróżnicowaniem odpowiedzi adaptacyjnej wobec glikanów a nie utratą tolerancji.

Mimo że etiopatogeneza choroby Leśniowskiego-Crohna pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniona to powszechne jest przekonanie że immunologicznie mediowane zapalenie doprowadza do uszkodzenia jelit. Obserwowany w trakcie trwania choroby u wielu pacjentów rozwój powikłań, w tym zwężeń, przetok, ropni, zmian okołodobytowych czy zahamowanie procesów wzrastania, w dużej mierze związany jest z obecnością zapalenia, które może rozwijać się w sposób skryty. Skuteczność interwencji terapeutycznych była dotychczas najczęściej oceniana w oparciu o remisję kliniczną, chociaż wyniki wielu badań wyraźnie wskazują na słabą korelację między oceną kliniczną a obrazem endoskopowym czy występowaniem zaostrzeń, podczas gdy wskaźniki zapalne (CRP, kalprotektyna) dobrze korelują z wygojeniem śluzówki jelitowej. Występujące, mimo stosowanego leczenia, zaostrzenia i progresja choroby z rozwojem zwężeń i przetok jelitowych mogą wynikać z przetrwałego, toczącego się skrycie zapalenia, dlatego też uwzględnienie wskaźników zapalnych w długofalowej ocenie wyników leczenia wydają się być jak najbardziej uzasadnione. Celem ostatniej z prezentowanych w ramach dysertacji habilitacyjnej prac pt.: **„Comparison of Outcomes for Induction of Remission by Exclusive Enteral Nutritional and Medical Therapy in New Onset Pediatric Crohn's Disease: Evaluation of the Porto IBD Group "Growth Relapse and Outcomes With Therapy" (GROWTH CD) Cohort Study”** opublikowanej w *Inflammatory Bowel Disease*

było określenie charakteru odpowiedzi klinicznej i zapalnej na pierwotne leczenie indukujące remisję oraz ustalenie wpływu rodzaju interwencji terapeutycznej na charakter odpowiedzi. Badanie było prowadzone w ramach realizacji wielośrodkowego, międzynarodowego projektu badawczego (Badanie GROWTH; NIH NCT00711945) pod kierunkiem Prof. Ariego Levina mającego na celu ustalenie istoty odległych niepowodzeń leczenia indukującego remisję w tym występowania zaostrzeń, zahamowania tempa wzrostu, progresji do postaci powikłanej i konieczność leczenia chirurgicznego oraz określenie wpływu przetrwałego zapalenia na rodzaj występujących niepowodzeń leczenia. Interwencje terapeutyczne obejmowały: leczenie mesalazyną (5-ASA; n=29), wyłączone dojelitowe leczenie żywieniowe (EEN; n=43) i glikokortykosterydy (GKS; n=114). Odpowiedź na leczenie była oceniana w oparciu o CRP, remisję kliniczną i remisję kliniczną z normalizacją CRP. Zarówno leczenie GKS jak i EEN powodowało osiągnięcie remisji klinicznej, którą w 12 tyg. uzyskano u 155 (73%) pacjentów. W analizie *post hoc*, podgrupa pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby leczona EEN wykazała lepsze wyniki. W grupie pacjentów, którzy w 12 tyg. osiągnęli remisję wolną od sterydów, prawidłowy wynik CRP był związany z utrzymaniem remisji po roku leczenia (86% dla prawidłowego CRP vs. 61% dla podwyższonego CRP; $p=0,02$). Wyniki dowodzą, iż uzyskanie w 12 tyg. remisji klinicznej z prawidłowym CRP zależy od wyboru leczenia indukcyjnego, a nie zależy od wczesnego wprowadzenia immunomodulatorów oraz wpływa na utrzymanie długotrwałej remisji wolnej od sterydów i wiąże się także z trendem mniejszej liczby zaostrzeń. Mimo iż badanie nie daje jednoznacznej odpowiedzi jaki w praktyce klinicznej rodzaj leczenia indukującego remisję należy wybrać w momencie rozpoznania choroby Crohna i jakie są optymalne parametry do oceny jego skuteczności, to wyraźnie wskazuje iż ocena remisji klinicznej połączona z łatwo oznaczanym wskaźnikiem zapalnym jakim jest CRP przedstawia lepszą wartość dla długoterminowych wyników leczenia, niezależnie od aktywności choroby w momencie jej rozpoznania. Dla praktyki klinicznej oznacza to również, iż remisja kliniczna nie jest wystarczającym parametrem dla oceny skuteczności interwencji terapeutycznej a dla uzyskania lepszych długofalowych efektów leczenia powinniśmy większą wagę przywiązywać do normalizacji wskaźników zapalnych na wczesnym etapie choroby.

Dwunasty tydzień wydaje się być dobrym punktem czasowym dla przeprowadzenia złożonej oceny w oparciu o remisję kliniczną i wskaźniki zapalne.

W podsumowaniu, przedstawianych w dysertacji prac wynikają następujące wnioski, o potencjalnym znaczeniu praktycznym :

1. U pacjentów pediatrycznych, choroba Leśniowskiego-Crohna wykazuje szerokie zróżnicowanie prezentacji klinicznej pod względem: objawów klinicznych, wieku zachorowania, charakteru klinicznego, lokalizacji zmian chorobowych i aktywności klinicznej. Częste rozległe zajęcia przewodu pokarmowego potwierdza konieczność wykonywania kompleksowej diagnostyki endoskopowej i obrazowej.
2. Długi, trwający średnio kilkanaście miesięcy, czas występowania objawów przed ustaleniem rozpoznania wskazuje na konieczność rozpowszechniania wiedzy dotyczącej obrazu klinicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży.
3. Badania laboratoryjne są ważne do oceny aktywności choroby ale nie mogą mieć charakteru przesiewowego i w przypadku podejrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna nie powinny stanowić oparcia do podjęcia decyzji skierowania pacjenta do dalszej diagnostyki specjalistycznej.
4. Nie obserwowano korelacji między poziomem kalprotektyny w stolcu a klinicznymi wskaźnikami aktywności choroby. Na jej poziom nie miały wpływu: płeć, wiek i lokalizacja zmian zapalnych. U większości pacjentów z aktywną chorobą, kalprotektyna w stolcu była podwyższona, jakkolwiek dzieci z minimalnymi zmianami endoskopowymi i niskimi wartościami wskaźników zapalnych mogą wymknąć się rozpoznaniu w oparciu o oznaczenie zarówno kalprotektyny jak i CRP.
5. Obecność i nasilenie odpowiedzi immunologicznej wobec glikanów była powiązana z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz jej określoną prezentacją kliniczną u dzieci.
6. Z pośród przeciwciał antyglikanowych najlepszym markerem serologicznym choroby Leśniowskiego-Crohna pozostają ASCA. Oznaczanie ACCA, ALCA i AMCA nie może być

zalecane w badaniach przesiewowych, jakkolwiek może ułatwiać serologiczne różnicowanie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i ujemnymi ASCA.

7. Rodzaj interwencji terapeutycznej indukującej remisję, w przeciwieństwie do wczesnego wprowadzenia leczenia immunomodulującego, miał wpływ na uzyskanie wolnej od sterydów remisji klinicznej z normalizacją CRP w noworozpoznanej chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wyłącznie dojelitowe leczenie żywieniowe dało lepsze wyniki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby co przemawia za preferowaniem wyboru tego sposobu leczenia w praktyce klinicznej.
8. Ocena remisji klinicznej w połączeniu ze wskaźnikami zapalnym przeprowadzona w 12 tygodniu może być przydatna dla oceny wyników leczenia i uzyskania lepszych długofalowych efektów stosowanej interwencji terapeutycznej.

3. OPIS POZOSTAŁEGO DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH (WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH PUBLIKACJI OPUBLIKOWANYCH PO DOKTORACIE ORAZ GŁÓWNE KIERUNKI ROZWOJU NAUKOWEGO)

Pozostały dorobek naukowy można podzielić na następujące etapy obejmujące różne obszary tematyczne:

3.1. PUBLIKACJE NAUKOWE PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

3.1.1. BADANIA NAD PATOMECHANIZMEM ZESPOŁU NAGŁEJ ŚMIERCI ŁÓŻECZKOWEJ

Cykl prac badawczych (niewskazanych w wykazie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) liczy dwie publikacje i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Dwie prace oryginalne opublikowane w *Pediatric Research*, w których przedstawiono wpływ ostrej i przewlekłej hipoksji na bezdech wywołany stymulacją receptorów krtaniowych oraz wpływ przewlekłej hipoksji na odpowiedź wentylacyjną indukowaną zmianami stężenia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej w modelu zwierzęcym zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 5,628**

3.1.2. BADANIA NAD ROLĄ SURFAKTANTU NA WYMIANĘ PĘCHERZYKOWĄ

Praca badawcza (niewskazana w wykazie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) została podana w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Praca opublikowana w *Pediatric Research*, której wykazano korzystny wpływ surfaktantu na wymianę gazową i wentylację pęcherzykową w modelu zwierzęcym zespołu zaburzeń oddychania u noworodka.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 2,771**

3.2. PUBLIKACJE NAUKOWE PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

Moje zainteresowania naukowe obejmują kilka obszarów tematycznych. Przede wszystkim dotyczą nieswoistych zapaleń jelit co zostało przedstawione powyżej jako zasadnicze osiągnięcie naukowe w postępowaniu awansowym a także poniżej zostały wymienione pozostałe tory badawcze realizowane w tym obszarze tematycznym. Obejmują one zagadnienia związane z prezentacją kliniczną zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna jak wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, patomechanizmem i uwarunkowaniami genetycznymi a także dotyczą aspektów diagnostycznych i związanych z leczeniem, w tym blokerami TNF- α . Drugim obszarem zainteresowań są czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego, w szczególności związane z bólami brzucha oraz refluks żołądkowo-przełykowy. Trzecim obszarem badawczym jest zakażenie *Helicobacter pylori* i jego związek z chorobą refluksową przełyku i nieswoistymi zapaleniami jelit. Moja praktyka kliniczna znalazła odzwierciedlenie w wielu publikacjach związanych z aspektami praktycznymi z uwzględnieniem badań endoskopowych oraz opisów rzadkich przypadków klinicznych.

3.2.1. POZOSTAŁE PUBLIKACJE DOTYCZĄCE NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT U DZIECI

3.2.1.1. BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE PREZENTACJI KLINICZNEJ NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT.

Cykl prac badawczych (niewskazanych w wykazie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) liczy pięć publikacji i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Publikacje przedstawiają charakterystykę choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w oparciu o dane europejskiego rejestru nieswoistych zapaleń jelit oraz krajowego rejestru choroby Crohna. Od 2007 roku

uczestniczę w pracach grupy roboczej ds. nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i młodzieży ESPGHAN (Porto Group of ESPGHAN), z inicjatywy której prowadzony jest europejski rejestr pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit noworozpoznanyymi przed ukończeniem 18 roku życia (EUROKIDS). Ponadto od 2005 roku biorę udział w pracach krajowego rejestru choroby Crohna. Analiza danych z pięcioletniego okresu rejestru EUROKIDS została przedstawiona w trzech publikacjach. W jednej została opisana atypowa prezentacja wrzodziejącego zapalenia jelit u dzieci. Druga przedstawia charakterystykę prezentacji klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna. W trzeciej została oceniona implementacja standardów postępowania diagnostycznego (kryteria Porto) w nieswoistych zapaleniach jelit u pacjentów pediatrycznych w ośrodkach europejskich leczących pediatrycznych pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Wyniki analizy 320 pediatrycznych przypadków zgłoszonych do krajowego rejestru choroby Leśniowskiego-Crohna zostały przedstawione w jednej publikacji. Kolejna praca prezentuje wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego, retrospektywnego badania oceniającego częstość zgonów i występowania chorób nowotworowych u dzieci i młodzieży z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF= 17,986;**
MNiSW/KBN = 205

3.2.1.2. BADANIA NAD PATOMECHANIZMEM NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT .

Cykl prac dotyczących wymienionej tematyki obejmuje pięć pozycji i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Dwie publikacje poświęcone są charakterystyce mikrobiomu jelitowego w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Jedna praca dotyczy częstości występowania mutacji w zakresie *Toll-like* receptora -4 (Asp299Gly) u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit z regionu Polski południowo-wschodniej. Profil przeciwciał narządowych u dzieci i młodzieży z nieswoistymi zapaleniami jelit został opisany w jednej publikacji. Wpływ wyłącznego dojelitowego leczenia żywieniowego na stężenie czynników naczyniowzrostowych u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit został przedstawiony w

jednej pracy. Analiza stężeń azotanów i azotynów w ślinie u dzieci z zarówno chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z oceną przydatności w różnicowaniu tych jednostek chorobowych została zaprezentowana w jednej publikacji.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 6,586;**

MNiSW/KBN = 75

3.2.1.3. BADANIA DOTYCZĄCE ASPEKTÓW DIAGNOSTYCZNYCH NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT

Cykl prac dotyczących wymienionej tematyki obejmuje dwie pozycje i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Uczestniczyłam w opracowaniu przez grupę roboczą ds. nieswoistych zapaleń jelit ESPGHAN (PORTO Group of ESPGHAN) uaktualnionych kryteriów diagnostycznych nieswoistych zapaleń jelit u pacjentów pediatrycznych, które zostały opublikowane na początku tego roku.

Ocena przydatności nowego, szybkiego testu do oznaczania w stolcu kalprotektyny w diagnostyce i różnicowaniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i młodzieży została przedstawiona w jednej publikacji.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 5,069;**

MNiSW/KBN = 60

3.2.1.4. BADANIA I PRAKTYKA KLINICZNA DOTYCZĄCA STRATEGII POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W NIESWOISTYCH ZAPALENIACH JELIT W TYM LECZENIA BIOLOGICZNEGO.

Cykl publikacji dotyczących wymienionej tematyki liczy siedem pozycji i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

W pracy poglądowej została przedstawiona analiza znaczenia wygojenia śluzówki jelitowej i strategii postępowania terapeutycznego dla jego osiągnięcia w nieswoistych

zapaleniach jelit zarówno u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych. Została opracowana w ramach warsztatów zorganizowanych przez komitet naukowy ECCO. W jednej publikacji poglądowej przedstawiłam opracowanie wytycznych NICE leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych i dzieci. Doświadczenia wieloletniego stosowania leczenia biologicznego w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci w latach 2004-2013 są tematem jednej publikacji. Ocena skojarzonego leczenia operacyjnego i blokerami TNF- α u dorosłych pacjentów z przetokami okołodbytowymi w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna została przedstawiona w jednej pracy. W trzech publikacjach opisałam przypadki pacjentów pediatrycznych u których zastosowałam nowatorską (wówczas) modyfikację leczenia blokerami TNF- α z przywróceniem utraty odpowiedzi na leczenie, uzyskaniem remisji i wygojeniem śluzówki jelitowej.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 3,385;**
MNiSW/KBN = 54

3.2.2. CYKL PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH ZABURZEŃ CZYNNOŚCIOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO U DZIECI.

Cykl prac dotyczących wymienionej tematyki obejmuje trzynaście pozycji i został przedstawiony w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Dwie publikacje poświęcone są refluksowi żołądkowo-przełykowemu z uwzględnieniem jego roli w schorzeniach układu oddechowego u dorosłych oraz charakterystyce refluksu krtaniowego u dzieci w oparciu o badanie pH-impedancji. Cztery prace oryginalne opisują zaburzenia motoryki górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym przełyku i żołądka u dzieci z refluksem żołądkowo-przełykowym oraz zaburzeń motoryki żołądka u dzieci z zaparciami czynnościowymi. Siedem prac poglądowych zostało poświęconych zagadnieniom związanym z czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego związanymi z bólem brzucha.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **KBN/MNiSW = 69**

3.2.3. BADANIA DOTYCZĄCE ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI* U DZIECI

Cykl prac dotyczących wymienionej tematyki obejmuje dwie pozycje i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Jedna publikacja dotyczy zaburzeń motoryki górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori* a druga przedstawia częstość zakażenia *Helicobacter pylori* u pediatrycznych pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **KBN/MNiSW = 10**

3.2.4. PUBLIKACJE Z ZAKRESU GASTROENTEROLOGII DZIECIĘCEJ – PRAKTYKA KLINICZNA I ENDOSKOPIA PRZEWODU POKARMOWEGO

Cykl prac dotyczących wymienionej tematyki obejmuje sześć pozycji i został podany w części „Wykaz prac w dorobku naukowym”. (Załącznik 4)

Dwie prace, w tym jedna oryginalna, przedstawiają doświadczenia własne endoskopowego usuwania ciał obcych u dzieci. Wśród prac klinicznych dotyczących rzadkich przypadków klinicznych należy wymienić opis pacjenta z wrzodem samotnym odbytnicy i enterocele, opis pacjenta z międzybłoniakiem otrzewnej współistniejącym z nieswoistymi zapaleniem jelit oraz opis pacjentki z równoczesnym ciężkim uszkodzeniem płuc i wątroby w przebiegu leczenia Furaginem. Jedna praca poglądowa poświęcona jest charakterystyce zespołu hemofagocytarnego w różnych jednostkach chorobowych u pacjentów pediatrycznych.

Łączna wartość bibliometryczna wymienionych publikacji wynosi: **IF = 0,375;**
MNiSW/KBN = 39

4. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA (NA DZIEŃ 29.08.2014 R.)

4.2. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁEGO DOROBKU NAUKOWEGO

| | Przed doktoratem | | Po doktoracie | |
|---|------------------|----------------|---------------|----------------|
| | IF ISI | MNiSW | IF ISI | MNiSW |
| Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe | 8,399 | - | 30,845 | 280 |
| Opisy przypadków | - | - | 0,375 | 15 |
| Prace pogładowe | - | - | 6,258 | 55 |
| Publikacje z udziałem w badaniach wielośrodkowych | - | - | 7,671 | 70 |
| | Krajowe | Międzynarodowe | Krajowe | Międzynarodowe |
| Rozdziały w monografiach i podręcznikach | - | - | 7 | 3 |

Sumaryczny *Impact Factor*: **45,877**

- pełnych artykułów w recenzowanych czasopismach składających się na dysertację: **11,036**
- pozostałych pełnych artykułów w recenzowanych czasopismach: **34,841**

Sumaryczny wskaźnik KBN/MNiSW: **418**

- pełnych artykułów w recenzowanych czasopismach składających się na dysertację: **70**
- pozostałych pełnych artykułów w recenzowanych czasopismach: **348**

Liczba cytowań według bazy ISI Web of Science z dnia 20.05.2014: **157**

Współczynnik Hirsha wg. bazy *Web of Science*: **8**

4.3. PUBLIKACJE PO DOKTORACIE (AUTOR/WSPÓŁAUTOR)

Oryginalne pełnotekstowe publikacje naukowe: **26** (**11** indeksowanych przez ISI, łączny **IF = 30,845**)

Opisy przypadków: **6** (**1** indeksowany przez ISI; **IF = 0,375**)

Prace pogładowe: **7** (2 prace indeksowane przez ISI; łączny **IF = 6,268**)

Rozdziały w monografiach, podręcznikach medycznych i naukowych: **8** (**3** w międzynarodowych)

Prace popularno-naukowe: **5**

Publikacje z udziałem w badaniach wielośrodkowych: **3** (**2** indeksowane przez ISI; **IF = 7,671**)

Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych: **74** konferencji zagranicznych (7 przed doktoratem, 67 po doktoracie)

Streszczenia ze zjazdów krajowych: **76** polskich konferencji (1 przed doktoratem, 75 po doktoracie)

Pełna lista publikacji w załączeniu (*Wykaz publikacji - załącznik 6*)

Pełna lista doniesień zjazdowych w załączeniu (*Wykaz publikacji - załącznik 6*)

Szczegółowa analiza bibliometryczna - *załącznik 8*

5. UDZIAŁ W PROJEKTACH I GRANTACH BADAWCZYCH

1. Projekt badawczy KBN 3PO5E 09125; „Ocena flory bakteryjnej związanej z błoną śluzową jelita grubego u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit”, realizacja 2003 – 2005.

Rola: wykonawca projektu.

Statut pracy: zakończona.

Podsumowanie pracy: 2 publikacje (*World J Gastroenterol* 2009;15(42):5287-5294; IF= 2,092; MNiSW/KBN=25, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):20-27; IF= 2,196 ; MNiSW/KBN=30)

2. Projekt badawczy statutowy UJ CM 501/KL/610; „Zakażenie *Helicobacter pylori* u dzieci. Wpływ probiotyków na objawy niepożądane i skuteczność standardowej terapii eradykacyjnej”, realizacja 2005-2007.

Rola: kierownik projektu.

Statut pracy: zakończona

3. Projekt badawczy statutowy UJ CM, nr K/ZDS/000663; „Badanie polimorfizmów genów CARD2/NOD15, IL23R i ATG16L1 oraz profilu markerów serologicznych u dzieci i młodzieży z zapalną chorobą jelit oraz ich krewnych pierwszego stopnia”, realizacja 2008-2010.

Rola: kierownik projektu.

Statut pracy: zakończona. Podsumowanie pracy: 1 publikacja (*Prz Gastroenterol* (w druku; IF = 0,077; MNiSW/KBN = 15).

4. Projekt badawczy UJ CM, nr Z/IPZ/00171, „Czynniki prognostyczne zaostrzenia i przebiegu klinicznego u dzieci z noworozpoznaną chorobą Crohna – wieloośrodkowe badanie prospektywne (GROWTH)”; realizacja 2011-2014. Jest to podprojekt wieloośrodkowego, międzynarodowego badania (NIH NCT00711945).

Rola: kierownik projektu

Statut pracy: w trakcie realizacji.

Podsumowanie pracy: 1 publikacja (*Inflamm Bowel Dis* 2014;20(2):278-85; IF= 5,119; MNiSW/KBN = 40).

5. Projekt badawczy UJ CM, nr Z/IPZ/000195; „Azytromycyna w leczeniu indukującym remisję w chorobie Crohna u dzieci (AZCRO)”, realizacja 2013-2015.

Jest to podprojekt dużego wieloośrodkowego, międzynarodowego badania (NCT01596894).

Rola: główny badacz na Polskę

Statut pracy: w trakcie realizacji

6. Projekt badawczy statutowy UJ CM, nr K/ZDS/003970; „Ustalenie przydatności monitorowania poziomu infliximabu (IFX) i przeciwciał anty-IFX (HACa) w optymalizacji leczenia zapalnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci”, realizacja 2013-2015.

Rola: kierownik projektu.

Statut pracy: w trakcie realizacji.

6. WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA

1. Retrospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie zachorowań na nowotwory i częstości zgonów u dzieci i młodzieży z nieswoistymi zapaleniami jelit obejmujące lata 2006-2011, prowadzone w ramach prac grupy roboczej ds. nieswoistych zapaleń jelit ESPGHAN (Porto Group of ESPGHAN).

Statut pracy: badanie zakończone

Rola: główny badacz w Polsce

Podsumowanie współpracy: 1 publikacja (Inflamm Bowel Dis 2014; 20(2):291-300) (IF= 5,475; MNiSW/KBN = 40)

2. Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie, którego celem jest walidacja kryteriów rozpoznania niesklasyfikowanego nieswoistego zapalenia jelit a (IBD-U). Projekt badawczy realizowany w ramach prac grupy roboczej ds. nieswoistych zapaleń jelit ESPGHAN (Porto Group of ESPGHAN).

Czas realizacji: 2014

Status pracy: badanie zakończone

Rola: główny badacz w Polsce.

3. Europejski rejestr zachorowań na nieswoiste zapalenia jelit u pacjentów poniżej 18 roku życia. Badanie realizowane w ramach udziału w pracach grupy roboczej ds. nieswoistych zapaleń jelit ESPGHAN (Porto Group of ESPGHAN).

Statut pracy: realizowany od 2004

Rola: główny badacz w Polsce

Podsumowanie pracy: 2 publikacje (Inflamm Bowel Dis. 2013; 19(2):378-385 (IF =5,119; MNiSW=40) i Inflamm Bowel Dis 2013;19(2):370-37 (IF =5,119; MNiSW=40)

i 1 publikacja (J Pediatr Gastroenterol Nutrition 2012; 54(3):374-380) (IF = 2,196; MNiSW=30)

4. Wieloośrodkowe, międzynarodowe prospektywne badanie zachorowań na nowotwory i częstości zgonów u pacjentów nieswoistymi zapaleniami jelit rozpoznanych poniżej 19 roku życia. Projekt badawczy realizowany w ramach udziału w pracach grupy roboczej ds. nieswoistych zapaleń jelit ESPGHAN (Porto Group of ESPGHAN).

Status pracy: w trakcie realizacji (2013- 2016)

Rola: główny badacz w Polsce.

7. CZŁONKOWSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

7.1. TOWARZYSTWA MIĘDZYNARODOWE

European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

European Colitis Crohn's Organization (ECCO)

Colitis Crohn's Foundation of America (CCFA)

7.2. TOWARZYSTWA KRAJOWE

Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻDz)

Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG)

Sekcja Jelitowa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

7.3. UDZIAŁ W ZESPOŁACH EKSPERCKICH I KONKURSOWYCH.

Grupa robocza ds. nieswoistych zapaleń jelit European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Porto Group of ESPGHAN (od 2006), członek

Second Pathogenesis Workshop on Therapeutic Strategies to Enhance Intestinal Healing in IBD; European Crohn's Colitis Organization (ECCO), 2010, członek

Grupa robocza d/s nieswoistych zapaleń jelit Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, sekretarz, 2014

8. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Wyróżnienie Międzynarodowego Spotkania Studenckich Kół Naukowych, 1985, Ołomuniec, Czechy. Tytuł pracy: „Correlation between air pollution and frequency of lung disease in children”.

9. NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA POZNAWCZE I OSIĄGNIĘCIA PRAKTYCZNE

- Współdział w opracowaniu uaktualnienia wytycznych dotyczących zasad postępowania diagnostycznego i różnicowania nieswoistych zapaleń jelit u pacjentów pediatrycznych w oparciu o dowody naukowe.

Zastosowanie praktyczne: opracowanie kryteriów precyzyjnego definiowania podtypów nieswoistych zapaleń jelit oraz standardowych procedur diagnostycznych umożliwiających ustalenie precyzyjnego rozpoznania. Ma to istotne znaczenie zarówno dla praktyki klinicznej w odniesieniu do definiowania i rozpoznania jednostek chorobowych jak również dla badań naukowych oceniających przebieg naturalny choroby, skuteczność interwencji terapeutycznych, badających uwarunkowania genetyczne i patomechanizm.

- Współdział w opracowaniu charakterystyki noworozpoznanej nieswoistej choroby zapalnej jelit u pacjentów pediatrycznych.

Zastosowanie praktyczne: zdefiniowanie nietypowej prezentacji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów pediatrycznych co ma istotne znaczenie dla wyboru stosownego leczenia.

- Współdział w badaniach, które wykazały, że wybór rodzaju leczenia indukującego remisję ma wpływ na przebieg choroby Crohna i że osiągnięcie remisji klinicznej z normalizacją CRP ma istotne znaczenie rokownicze.

Zastosowanie praktyczne: wprowadzenie oceny skuteczności leczenia w oparciu o remisję kliniczną z normalizacją CRP pozwoli na lepszą kontrolę choroby i ograniczenie rozwoju powikłań.

- Ustalenie powiązania odpowiedzi adaptacyjnej wobec glikanów z chorobą Leśniowskiego-Crohna u dzieci.

Zastosowanie praktyczne: możliwość wykorzystania ACCA, ALCA, i AMCA do różnicowania choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku braku ASCA przy ograniczonej przydatności w badaniach przesiewowych.

- Współudział w określeniu przydatności oznaczania kalprotektyny w stolcu w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci niezależnie od lokalizacji zmian w jelitach oraz ocena przydatności szybkiego testu do jej oznaczania. Zastosowanie praktyczne: oznaczanie kalprotektyny w stolcu może być przydatne w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i do oceny stanu zapalnego śluzówki oraz monitorowania leczenia może służyć nowy, szybki test.

10. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA ORAZ KSZTAŁCENIE KADR NAUKOWYCH

10.1. OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI I LEKARZAMI W TOKU SPECJALIZACJI.

10.1.1. OPIEKUN STUDENCKIEGO KOŁA NAUKOWEGO PRZY KLINICE PEDIATRII GASTROENTEROLOGII I ŻYWIENIA UJ CM.

Nagroda im. Profesora Jana Grochowskiego 2011 r. za najlepszą prezentację przedstawioną w Sesji Młodych podczas konferencji Spotkania Kliniczne Chirurgów Dziecięcych z Pediatrami, Kraków 2012 (Rusnak K, Wójcik P, Kowalska-Dupłaga K, Sładek M. Ocena zależności położenia zwieracza górnego (UES), dolnego (LES) oraz długości przełyku od wieku, masy ciała oraz wzrostu dziecka).

10.1.2. STUDENCI

- Koordynator zajęć dydaktycznych w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia UJ CM (1997-1999).
- Prowadzenie zajęć dydaktycznych (ćwiczenia, seminaria, zajęcia fakultatywne) z zakresu pediatrii i gastroenterologii dziecięcej dla studentów III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego UJ CM.
- Prowadzenie zajęć dydaktycznych (ćwiczenia, seminaria) z zakresu pediatrii i gastroenterologii dziecięcej dla studentów Wydziału Stomatologii UJ CM.
- Prowadzenie zajęć dydaktycznych (seminaria, wykłady) z zakresu gastroenterologii dziecięcej dla studentów kierunku Dietetyka na poziomie studiów licencjackich i magisterskich.
- Prowadzenie zajęć dydaktycznych (ćwiczenia, prezentacje przypadków, seminaria) z zakresu pediatrii i gastroenterologii dziecięcej dla studentów III i V roku Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM.
- Opracowanie czterech rozdziałów w skrypcie dla studentów medycyny i lekarzy.

10.2. LEKARZE W TRAKCIE SPECJALIZACJI

- Prowadzenie szkoleń dla rezydentów w zakresie pediatrii i gastroenterologii dziecięcej w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia UJ CM.
- Prowadzenie wykładów w ramach szkolenia podyplomowych dla lekarzy z zakresu gastroenterologii dziecięcej.
- Czynny udział w realizacji projektu edukacyjnego Project HOPE dla lekarzy z Europy Wschodniej w zakresie gastroenterologii dziecięcej, Kraków, 1999; prowadzenie zajęć szkoleniowych, tłumaczenie symultaniczne wykładów oraz opracowanie materiałów pomocniczych.
- Prace w komisji egzaminacyjnej dla lekarzy zdających specjalizacyjny egzamin praktyczny I i II stopnia z pediatrii w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia UJ CM.
- Wykłady z zakresu gastroenterologii dziecięcej na posiedzeniach Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego.
- Kierownik specjalizacji w zakresie pediatrii 6 lekarzy; 4 lekarzy zdało egzamin specjalizacyjny, 2 pozostaje w trakcie specjalizacji.
- Jednostką kształcącą jest Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Oddział Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

11. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

1999 - Spotkanie Sekcji Zaburzeń Motoryki Przewodu Pokarmowego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Kraków, członek komitetu organizacyjnego.

2000 - Spotkanie Sekcji Zaburzeń Motoryki Przewodu Pokarmowego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Kraków, członek komitetu organizacyjnego.

2001 - Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Endoskopowej i Motoryki Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci „Choroby przełyku u dzieci”, Kraków, sekretarz komitetu organizacyjnego.

2004 - III Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Kraków, sekretarz komitetu organizacyjnego.

2005 - Małopolskie Warsztaty Gastrologii Dziecięcej, 2005, członek komitetu organizacyjnego, prowadzenie sesji.

2006 - II Małopolskie Warsztaty Gastrologii Dziecięcej, koordynator warsztatów, prowadzenie sesji.

2007 - III Małopolskie Warsztaty Gastrologii Dziecięcej, 2007, koordynator warsztatów, prowadzenie sesji.

2009 - IV Małopolskie Warsztaty Gastrologii Dziecięcej, Kraków, 2009, koordynator warsztatów, prowadzenie sesji.

12. DZIAŁALNOŚĆ SPOŁECZNA

- Prezes Małopolskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”.
- Twórca i dyrektor Małopolskiej Szkoły Edukacji w Nieswoistych Zapaleniach Jelit.
- Pomysłodawca i organizator Małopolskich Dni Edukacji i Nieswoistych Zapaleniach Jelit w ramach działalności Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita (VI edycji do 2013 r.).
- Pomysłodawca i organizator warsztatów edukacyjnych o nieswoistych zapaleniach jelit dla młodzieży.
- Konsultant portalu edukacyjnego dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (Elitarni).



Podpis