

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości

Kierownik Kliniki
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz



Autoreferat

Dr n. med. Radosław Stanisław Motkowski

Białystok 2023

Imiona i nazwisko: **Radosław Stanisław Motkowski**

I. Posiadane dyplomy, kwalifikacje i stopnie naukowe:

- 1993-1999 – **studia** na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku)
- 1999 – uzyskanie dyplomu **lekarza**, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku
- 2004 – uzyskanie stopnia naukowego **doktora nauk medycznych** w zakresie medycyny na podstawie obrony pracy pod tytułem „*Profil lipidowy i stan bariery antyoksydacyjnej u dzieci leczonych dietą eliminacyjną z powodu nadwrażliwości pokarmowej*”. Stopień nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Promotor w przewodzie doktorskim – dr hab. n. med. Janina Piotrowska-Jastrzębska
- 2006 - uzyskanie tytułu **specjalisty w dziedzinie pediatrii**
- 2012 – uzyskanie tytułu **specjalisty w dziedzinie immunologii klinicznej**
- 2021 – certyfikat **lekarza lipidologa** Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego

II. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 2001 – 2008 - **asystent** w Zakładzie Propedeutyki Pediatrii AMB, przekształconym w 2006 r. w Klinikę Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży (obecnie: Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku)
- VIII - IX 2001 - **staż naukowy** w zagranicznym ośrodku badawczym, w ramach stypendium Fundacji Ovita Nutritia: Numico Research B.V., Wageningen, Holandia
- 2008 – do chwili obecnej - **adiunkt** w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- 2008 – 2011 – **staż specjalizacyjny** z immunologii klinicznej w Oddziale Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

- III. Wskazanie osiągnięcia naukowego, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.), zwana dalej Ustawą.

A. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Ocena bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną.

B. Prace stanowiące osiągnięcie naukowe:

1. **Motkowski R.**, Maciejczyk M., Hryniewicka M., Karpińska J., Mikołuc B.:
Effect of statin therapy on the plasma concentrations of retinol, alpha-tocopherol and coenzyme Q10 in children with familial hypercholesterolemia.
Cardiovascular Drugs and Therapy, 2022:36,75-84
IF: 3,4; MNISW: 100; indeksowane w Medline
Mój wkład: pomysłodawca, opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie planu badań, przeprowadzenie badań klinicznych (rekrutacja pacjentów, zbieranie danych klinicznych), analiza i interpretacja wyników, przygotowanie i edycja manuskryptu, autor korespondencyjny. Udział procentowy: 70%.
2. **Motkowski R**, Alifier M., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Mikołuc B., Stasiak-Barmuta A.: Innate and acquired cellular immunity in children with familial hypercholesterolemia treated with simvastatin. Journal of Clinical Medicine, 2022:11,10,13 pp,
IF: 3,9; MNiSW: 140; indeksowane w Medline
Mój wkład: pomysłodawca, opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie planu badań, przeprowadzenie badań klinicznych (rekrutacja pacjentów, zbieranie danych klinicznych), analiza i interpretacja wyników, przygotowanie i edycja manuskryptu, autor korespondencyjny. Udział procentowy: 70%

3. **Motkowski R.**, Abramowicz P., Kubalska J., Mikołuc B, Konstantynowicz J.: Efficacy and safety of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: outcomes of a 20 years of experience. *Journal of Clinical Medicine*, 2023 : 12, 23, 14 pp, Article ID 7197
IF: 3,9; MNiSW: 140; indeksowane w Medline
Mój wkład: pomysłodawca, opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie planu badań, przeprowadzenie badań klinicznych (rekrutacja pacjentów, zbieranie danych klinicznych), analiza i interpretacja wyników, przygotowanie i edycja manuskryptu, autor korespondencyjny. Udział procentowy: 80%

Łączny **Impact Factor** publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi: **11,2**

Łączna liczba punktów **MNiSW** publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi: **380**.

C. Omówienie celu naukowego osiągnięcia

Rodzinną hipercholesterolemię (ang. familial hypercholesterolemia - FH) to wrodzone zaburzenie metaboliczne związane z mutacjami w różnych genach (OMIM #143890, #144010, #107703, #607786), które prowadzi do zwiększenia stężenia cholesterolu lipoprotein LDL w surowicy oraz przedwczesnego występowania miażdżycy i chorób układu krążenia (Wiegman 2018). Częstość występowania FH w Europie została oszacowana wg najnowszych badań na 1 : 217 (Nordestgaard and Benn 2017). Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u tych pacjentów jest 100x większa (Myśliwiec et al. 2013), a średni wiek pierwszej hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia 20 lat wcześniej niż w populacji ogólnej (Mundal et al. 2016).

W ocenie ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca stosuje się parametr zwany skumulowanym obciążeniem cholesterolem LDL (ang. Cumulative LDL cholesterol burden). Poziom 160 mmol, który jest związany z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca osoba bez FH osiąga w wieku 55 lat, a pacjent z heterozygotyczną postacią FH w wieku 35 lat. Jeżeli leczenie hipolipemizujące u pacjenta z FH rozpoczyna się w 18 roku życia to skumulowane obciążenie cholesterolem wynoszące 160 mmol zostanie osiągnięte w wieku 48 lat, a jeżeli w 10 roku życia to w wieku 53 lat (Nordestgaard and Benn 2017)

Wczesne rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego jest zatem istotnym elementem profilaktyki, bo proces aterogenezy rozpoczyna się już w drugiej dekadzie życia, a u pacjentów z rodzinną

hipercholesterolemią nawet wcześniej. Najczęściej wykorzystywanymi w leczeniu hipolipemizującym lekami są statyny. Powszechnie stosowane wśród osób dorosłych nie tylko skutecznie obniżają stężenie cholesterolu lipoprotein LDL i cholesterolu całkowitego, ale przede wszystkim zmniejszają progresję miażdżycy i ryzyko przedwczesnego wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. Bezpieczeństwo tych leków u osób dorosłych było analizowane w licznych randomizowanych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej (Collins et al. 2016).

Mniej danych jest dostępnych na temat leczenia dzieci preparatami statyn. Skuteczność leczenia hipolipemizującego w wieku rozwojowym oceniana była w kilku zaledwie metaanalizach (Dombalis and Nash 2020), w tym na potrzeby Cochrane Library (Vuorio et al. 2019). Niestety wyniki tych zbiorczych opracowań obejmowały badania, z których najdłuższe trwało 2 lata. Dlatego wnioski wypływające z metaanaliz przedstawiały wyraźnie ograniczenia i zwracały uwagę na potrzebę dalszych, długoterminowych obserwacji. Podkreślano wagę starannego monitorowania parametrów lipidowych, występowania działań niepożądanych, innych czynników ryzyka miażdżycy oraz rozwoju fizycznego leczonych statynami dzieci (Vuorio et al. 2019).

Bezpieczeństwo stosowania statyn u dzieci w dostępnych badaniach oceniane było dotąd tylko w tym zakresie, w jakim obserwowano wcześniej działania niepożądane u osób dorosłych. Opisywano hepatotoksyczność, wpływ na mięśnie szkieletowe oraz występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Niewiele jest doniesień dotyczących wpływu statyn na inne procesy, których znaczenie może być szczególnie istotne w wieku rozwojowym.

Istniejące dowody potwierdzające skuteczność leczenia statynami w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy powodują, że ze względów etycznych niemożliwe jest zaplanowanie długotrwałego badania randomizowanego. Tym ważniejsze jest monitorowanie dzieci już leczonych hipolipemizująco w zakresie tolerancji leczenia i szeroko rozumianego bezpieczeństwa stosowania statyn. Szczególnie, że farmakoterapia w wieku rozwojowym stosowana jest jako profilaktyka pierwotna, w której redukujemy czynnik ryzyka, a nie problemy związane z pełnoobjawową chorobą. W takiej sytuacji jedynie niewielkie ryzyko działań niepożądanych może być akceptowane.

Dzieci z hipercholesterolemią rodzinną, zazwyczaj jeszcze na tym etapie bez innych towarzyszących chorób, stanowią swoisty model wczesnego etapu miażdżycy, w którym hipercholesterolemia jest jedynym czynnikiem ryzyka. Badania wśród nich prowadzone pozwalają na określenie zmian zachodzących w naczyniach w fazie, gdy jeszcze wtórny do akumulacji zmodyfikowanych lipidów stan zapalny jest mniej nasilony niż u objawowych dorosłych.

Na świecie co minutę rodzi się dziecko z hipercholesterolemią rodzinną, ale rozpoznania najczęściej stawiane są na drodze przesiewu kaskadowego tj. badań członków rodziny osób u których już rozpoznanie potwierdzono. Niestety taka diagnostyka odbywa się dopiero po pierwszym epizodzie sercowo-naczyniowym w pokoleniu rodziców lub dziadków (Ferranti et al. 2020; Ramaswami et al. 2020). Średni czas postawienia rozpoznania FH to 44 rok życia, a tylko 2.1% dotkniętych tą chorobą dowiaduje się o tym w wieku rozwojowym (Cuchel and McGowan 2021).

Odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie FH może mieć istotne znaczenie dla funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej. W Polsce oszacowano, że wśród pacjentów z wywiadem ostrego zespołu wieńcowego 1.6% pacjentów ma prawdopodobną lub rozpoznaną FH (czyli 4x częściej niż populacji ogólnej), a 17% spełnia kryteria możliwej FH (Dyrbuś et al. 2019). Eksperti proponują jako metodę preferowaną na całym świecie przesiew powszechny w wieku między 9, a 11 rokiem życia (Allen-Tice et al. 2020; Bjelakovic et al. 2021). Jest to o tyle ważne, że zalecenia WHO oraz europejskich i polskich towarzystw naukowych (Banach et al. 2021) wskazują, że występowanie chorób układu krążenia u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną jest wypadkową nie tylko ilości (stężenia) cholesterolu lipoprotein-LDL, ale także czasu utrzymywania się hipercholesterolemii. Według tych zaleceń zasada „im niżej, tym lepiej”, ale także „im wcześniej, tym lepiej” ma szczególne znaczenie w przypadku wrodzonych zaburzeń lipidowych takich jak rodzinna hipercholesterolemia (Wiegman et al. 2015).

Cel ogólny cyklu badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Celem ogólnym przeprowadzonych przez mnie badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z rodzinną hipercholesterolemią.

W wieloczynnikowej patogenezie miażdżycy podstawowe znaczenie mają akumulacja lipidów, przewlekły proces zapalny i zaburzenia równowagi oksydoredukcyjnej, a statyny przez swoje pleiotropowe działanie wpływają na każdy z tych elementów. Z tego wynikały cele szczegółowe przeprowadzonych przeze mnie badań dotyczące oceny stężenia witamin antyoksydacyjnych (pierwsza praca) i parametrów układu odporności (druga praca) dzieci z hipercholesterolemią rodzinną leczonych statynami. Celem trzeciej pracy, będącej podsumowaniem moich 20-letnich doświadczeń w opiece nad pacjentami z FH była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia statynami w odniesieniu do występowania innych czynników ryzyka miażdżycy, objawów niepożądanych oraz długofalowej oceny rozwoju fizycznego.

Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

1. **Motkowski R.,** Maciejczyk M., Hryniewicka M., Karpińska J., Mikołuc B.: Effect of statin therapy on the plasma concentrations of retinol, alpha-tocopherol and coenzyme Q10 in children with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2022:36,75-84

W badaniach obserwacyjnych wykazano odwrotną zależność pomiędzy spożyciem witaminy C, E i retinolu, a występowaniem chorób układu krążenia (Gotto 2003). Mniejszą śmiertelność z powodu chorób układu krążenia i nowotworów stwierdzono także wśród dorosłych z wyższym stężeniem tych witamin w surowicy. Niestety próby suplementacji witaminą E w dużych randomizowanych badaniach nie przyniosły spodziewanej redukcji śmiertelności (Spencer et al. 1999). Wielki niepokój wzbudził natomiast wynik badań prowadzonych wśród 29 tys. dorosłych Finów, które wykazały, że suplementacja witaminą E i beta-karotenem jako prekursorem witaminy A powoduje zwiększoną o 8% śmiertelność i 18% większą zachorowalność na nowotwór płuc (Group 1994). Niekorzystne wyniki interwencji z wykorzystaniem beta-karotenu i retinolu potwierdzono w kolejnych badaniach (Omenn et al. 1996).

Bardziej optymistyczne były doniesienia dotyczące łączenia metod postępowania tj. leczenia statynami i suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi. W badaniu Heart Protection Study wykazano, że simwastatyna redukuje istotnie zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia i nie wykazano dodatkowego ryzyka związanego z zastosowaniem witamin antyoksydacyjnych. Nie wykazano też niestety dodatkowych korzyści (Group 2002).

Mimo rozbieżności i niedostatków dostępnych badań dotyczących witamin antyoksydacyjnych nie można podważyć ich bezpośredniego lub pośredniego wpływu na rozwój miażdżycy. Mają one istotne znaczenie w wielu procesach metabolicznych, szczególnie istotnych dla rozwijającego się organizmu (Gotto 2003; Gutteridge and Halliwell 2010).

Do badania włączono dzieci z hipercholesterolemią rodzinną rozpoznaną na podstawie badań molekularnych i/lub kryteriów klinicznych po wykluczeniu wtórnych przyczyn podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi. Pierwszą grupę stanowiło 13 dzieci w wieku od 10 do 18 lat leczonych przynajmniej od 6 miesięcy simwastatyną w dawce 10 mg 1x dziennie, a grupę drugą 13 dzieci dobranych pod względem płci i wieku, u których leczenie farmakologiczne nie było jeszcze stosowane. U wszystkich badanych dzieci przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania i w trakcie badania stosowana była dieta ubogocholesterolowa.

Przeprowadzona analiza uzyskanych wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic w stężeniu retinolu, alfa-tokoferolu i koenzymu Q10 pomiędzy badanymi grupami dzieci. Odniesienie stężenia badanych witamin do stężenia cholesterolu całkowitego także nie ujawniło istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów. Ocena korelacji wykazała w całej badanej grupie dzieci wprost proporcjonalne zależności pomiędzy stężeniami wszystkich badanych witamin. Analizowane w podgrupie czterech dziewczynek leczonych statynami zmiany w stężeniu witamin antyoksydacyjnych nie wykazały wyraźnych wspólnych tendencji. Uzyskana w wyniku stosowanego przez 6 miesięcy leczenia redukcja stężenia cholesterolu całkowitego wyniosła w tej podgrupie kolejno 23, 20, 24 i 20 %, a cholesterolu lipoprotein LDL: 33, 31, 39 i 37%.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień dotyczących wpływu leczenia statynami na stężenie retinolu u dzieci z hipercholesterolemią. W jedynym dostępnym badaniu interwencyjnym dotyczącym nastolatków leczonych przez 12 miesięcy lowastatyną w różnych dawkach wykazano obniżenie stężenia witaminy E w surowicy (Stein et al. 1999). Nie ma danych dotyczących stężenia witaminy E po odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego

Tylko kilka jest opublikowanych badań dotyczących stężenia koenzymu Q10 u dzieci z hipercholesterolemią. W 2002 roku Wittensetin i wsp. nie stwierdzili różnic w stężeniu tej substancji w osoczu 20 dzieci zdrowych i 18 z hipercholesterolemią rodzinną (Wittenstein et al. 2002). W ważnym badaniu Avis i wsp. z 2011 roku stwierdzono podobnie jak w badaniach u osób dorosłych niższe stężenia koenzymu Q10 u dzieci z FH po leczeniu statynami przez średnio 29 tygodni w porównaniu do stężenia przed leczeniem (Avis et al. 2011).

Szczególną uwagę w ocenie bezpieczeństwa leczenia statynami zwrócić należy na koenzym Q10 (CoQ10). CoQ10 poza rolę, jaką pełni w procesach energetycznych komórki, w łańcuchu oddechowym mitochondriów, regeneruje także utlenione postaci innych antyoksydantów (Constantinescu et al. 1994). W naszym badaniu także stwierdziliśmy istotne korelacje pomiędzy wszystkimi trzema badanymi witaminami.

Biosynteza CoQ10 odbywa się przy współudziale HMG-CoA reduktazy (reduktazy hydroksy-metylo-glutarylo-koenzymu A), enzymu biorącego udział w endogennej syntezie cholesterolu, który jest hamowany przez preparaty statyn. Brak możliwości zrównoważenia zmniejszonej endogennej syntezy CoQ10 poprzez podaż w diecie doprowadza do jego deficytu (Bargossi et al. 1994). Wrodzony defekt biosyntezy koenzymu Q10 związany jest z postępującym obniżeniem siły mięśniowej oraz zaburzeniami funkcji ośrodkowego układu nerwowego już we wczesnym dzieciństwie (Acosta et al. 2016).

W naszym badaniu leczenie statynami przez 6 miesięcy nie wpłynęło w sposób istotny na stężenie witamin antyoksydacyjnych w osoczu badanych dzieci. Nie stwierdziliśmy w tym zakresie niebezpiecznych deficytów, ani ryzyka toksyczności związanej ze wzrostem ich stężenia. W dyskusji do tej pracy dokonaliśmy przeglądu dostępnego piśmiennictwa. Podsumowując, nie ma aktualnie wystarczających przesłanek do potrzeby stosowania u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną dodatkowej suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi, czy też modyfikacji i tak trudnej w stosowaniu diety ubogotłuszczowej i niskocholesterolowej.

2. **Motkowski R.**, Alifier M., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Mikołuc B., Stasiak-Barmuta A.:
Innate and acquired cellular immunity in children with familial hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Journal of Clinical Medicine*, 2022:11,10,13 pp, Article ID 2924;

W przeszłości miażdżycę traktowana była jako choroba wynikająca z biernej akumulacji lipidów w ścianie naczyń. Aktualny stan wiedzy pozwala określać miażdżycę mianem przewlekłej choroby zapalnej prowadzącej do powstawania blaszek miażdżycowych. Biomarkerami ryzyka choroby wieńcowej stają się cytokiny, cząstki adhezyjne i białka receptorowe produkowane przez pobudzone komórki, a także same komórki układu odporności (Kounis et al. 2015).

Ścisły związek pomiędzy metabolizmem cholesterolu, działaniem statyn, a układem odporności potwierdza obraz kliniczny wrodzonego zaburzenia metabolicznego jakim jest deficyt kinazy mewalonowej. U podłoża tej choroby leży zaburzenie szlaku mewalonowego, który uczestniczy w syntezie cholesterolu (Bekkering et al. 2018). Kumulacja kwasu mewalonowego prowadzi do aktywacji prozapalnych ścieżek wewnątrzkomórkowego przekazywania, a klinicznie do nawracających, uporczywych gorączek, często z konsekwencjami narządowymi stanu zapalnego, ale bez obecności czynnika infekcyjnego.

Statyny hamują reduktazę hydroxy-metylo-glutarylo-koenzymu A, czyli enzym, który wpływa na syntezę kwasu mewalonowego we wcześniejszym niż kinaza mewalonowa etapie syntezy cholesterolu. Obniżają stężenie cholesterolu, ale też kwasu mewalonowego i zmniejszają nasilenie stanu zapalnego mierzone stężeniem białka CRP w surowicy (Ridker et al. 1999).

Liczne mechanizmy sprzężeń hamujących i pobudzających regulują układ odporności, tworząc bardzo gęstą sieć zależności między jego poszczególnymi elementami. Pierwszym etapem odpowiedzi immunologicznej jest odporność wrodzona oparta na fagocytach i komórkach prezentujących

antygen (granulocyty, monocyty). Interakcje pomiędzy tymi komórkami zależą od ekspresji cząstek adhezyjnych i toll-like receptors (TLR). W kolejnym etapie biorą udział komórki immunokompetentne stanowiące podstawę odporności nabytej, t.j. limfocyty.

Aktualne wytyczne zakładają wprowadzenie statyn do leczenia pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią po 8 roku życia (Myśliwiec et al. 2013; Banach et al. 2021). Do tego czasu w obronie przed drobnoustrojami zasadnicze znaczenie odgrywa wrodzony układ odporności, ale jest to też czas bardzo intensywnego dojrzewania odporności swoistej, nabytej, związanej z komórkami immunokompetentnymi.

Biorąc pod uwagę plejotropowe działanie statyn oraz wrażliwość rozwijającego się układu odporności u dzieci celem mojej pracy była ocena wpływu leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną na parametry ich odporności komórkowej wrodzonej i nabytej.

W ocenie uwzględniono ew. różnice w ilościach poszczególnych rodzajów krwinek białych ocenianych w rozmazie krwi obwodowej, ekspresję cząstek adhezyjnych (CD11a, CD11b, CD11c i CD18) na granulocytach oraz TLR-2 i TLR-4 na granulocytach, limfocytach i monocytach, a także rozkład podstawowych subpopulacji limfocytów we krwi.

Do badania włączono 26 dzieci z hipercholesterolemią rodzinną pozostających pod stałą opieką Poradni Zaburzeń Metabolicznych Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Grupę leczoną simwastatyną w dawce 10 mg 1x dziennie przez przynajmniej 26 tygodni stanowiło 13 dzieci w wieku od 10 do 18 lat. Do grupy drugiej włączono 13 dzieci z hipercholesterolemią rodzinną dobranych pod względem płci i wieku, u których leczenie farmakologiczne nie było jeszcze stosowane. U wszystkich badanych dzieci przez przynajmniej 26 tygodni przed włączeniem do badania i w trakcie badania stosowana była dieta ubogocholesterolowa. W trakcie badania dzieci nie zgłaszały dolegliwości, nie przyjmowały innych leków, nie miały w badaniu klinicznym cech ostrej infekcji, a stężenie białka C reaktywnego pozostawało w granicach normy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w podstawowych wartościach morfologii krwi obwodowej pomiędzy badanymi grupami dzieci z hipercholesterolemią. Nie różniły się one ilością erytrocytów, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem i ilością komórek płytkowych. Leukocytoza w obu grupach była porównywalna. Także rozkład poszczególnych rodzajów białych krwinek nie różnił się istotnie pomiędzy grupą dzieci leczonych statynami, a tymi u których stosowano wyłącznie modyfikację stylu życia i leczenie dietetyczne. U żadnego z badanych dzieci nie stwierdzono neutropenii, ani limfopenii.

Odsetek granulocytów wykazujących na swojej powierzchni ekspresję cząstki CD11a był istotnie statystycznie wyższy w grupie dzieci leczonych statynami. Podobną, ale nieistotną statystycznie zależność zaobserwowaliśmy w zakresie ekspresji cząstek CD11b i CD11c. Nie różniły się badane grupy odsetkiem granulocytów wykazujących ekspresję cząstek CD18.

W analizie ekspresji TLR-2 na różnych komórkach krwi obwodowej wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości na granulocytach i monocytach dzieci leczonych statynami, przy braku różnic w ekspresji tych cząstek na limfocytach. Jednocześnie ekspresja TLR-4 była niższa w tej grupie na limfocytach (istotnie) i na granulocytach (tendencja). Nie stwierdziliśmy żadnych różnic w ekspresji TLR-4 na monocytach pomiędzy badanymi grupami.

Ocena podstawowych subpopulacji limfocytów krwi obwodowej także nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami badanymi. Odsetki i wartości bezwzględne limfocytów T (CD3+), limfocytów T pomocniczych (CD4+), T cytotoksycznych (CD8+) oraz limfocytów B (CD19+) pozostawały u wszystkich badanych dzieci w granicach normy wiekowej i nie różniły się istotnie pomiędzy grupami dzieci leczonych i nie leczonych statynami. Nie stwierdzono także cech ostrej i przewlekłej aktywacji limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych wyrażonej ekspresją markerów HLA-DR i CD69. Wartości bezwzględne i odsetkowe oraz wzajemne proporcje limfocytów dziewiczych (CDRA) i pamięci (CDRO) nie różniły się istotnie w zakresie limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych pomiędzy badanymi grupami. Prezentacja graficzna uzyskanych wyników wskazuje przy braku istotności statystycznej tendencję do niższego odsetka komórek dziewiczych (RA+), a wyższego komórek pamięci (RO+) w grupie dzieci z hipercholesterolemią leczonych statynami, szczególnie w subpopulacji limfocytów cytotoksycznych (CD8+).

Na podstawie dostępnych wyników badań trudno w tej chwili ocenić, czy korzystny wpływ statyn na rozwój miażdżycy u osób dorosłych wynika tylko z działania hipolipemizującego, tylko z działania immunomodulującego czy synergistycznie z obu w/w mechanizmów. Wykazano, że pacjenci mimo długotrwałego stosowania leczenia i obniżenia stężenia cholesterolu lipoprotein LDL nadal mają zwiększoną ekspresję różnych markerów stanu zapalnego (Holven et al. 2014). Oszacowano, że leczenie statynami zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego o 47% także u pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu w surowicy, ale zwiększonym CRP (Ridker et al. 2008). Stąd też wzrastająca ilość doniesień dotyczących leczenia immunomodulującego z wykorzystaniem w hipercholesterolemii innych niż statyny leków. Przewlekłe stosowanie leków wymaga starannego monitorowania działań niepożądanych, a im więcej wiemy o plejotropowym działaniu statyn tym szersze badania należy prowadzić.

Niewiele jest badań dotyczących limfocytów u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, a w dostępnym piśmiennictwie istnieje tylko jedno doniesienie dotyczące rozkładu subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej dzieci z FH (Christensen et al. 2017). Według mojej wiedzy nie była dokonywana wcześniej taka ocena wśród dzieci leczonych statynami z powodu rodzinnej hipercholesterolemii.

Pediatryczni pacjenci z FH muszą być traktowani inaczej niż pacjenci dorośli. Leczenie statynami rozpoczyna się u dzieci z FH jeszcze przed wystąpieniem powikłań i nasileniem procesów zapalnych związanych z miażdżycą. Zbyt krótko są te leki stosowane, aby wiedzieć to na pewno, ale można zakładać, że ich umiarkowane działanie immunomodulujące wykorzystane odpowiednio wcześniej może dodatkowo chronić pacjentów pediatrycznych. Wiedza o działaniu statyn na rozwijający się organizm, a szczególnie na niedojrzały układ odporności będzie miała znaczenie gdyby w przyszłości okazało się, że pediatryczni pacjenci z FH potrzebują silniej działających leków przeciwzapalnych dla dalszego zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy.

Podsumowując nasze badanie, wykazaliśmy, że długotrwałe leczenie statynami dzieci z FH, zmniejszające w sposób istotny stężenie cholesterolu nie prowadzi do zmian ilości granulocytów i monocytów, które są niezbędnymi komórkowymi elementami odporności nieswoistej. Nasze badanie nie wskazuje także na istotne różnice w ilości i rozkładzie subpopulacji limfocytów we krwi dzieci z FH leczonych statynami. Potwierdzenia w kolejnych badaniach wymagają stwierdzone różnice w ekspresji cząstek adhezyjnych i TLR na powierzchni komórek immunokompetentnych. Wpływ statyn na te elementy układu odporności wrodzonej może mieć znaczenie dla bezpieczeństwa ich stosowania u młodszych dzieci.

3. **Motkowski R.**, Abramowicz P., Kubalska J., Mikołuc B, Konstantynowicz J.: Efficacy and safety of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: outcomes of a 20 years of experience. *Journal of Clinical Medicine*, 2023 : 12, 23, 14 pp, Article ID 7197

Skuteczność stosowania statyn w wieku rozwojowym oceniana była w meta-analizach obejmujących badania, które trwały od kilku miesięcy do 2 lat (Dombalis and Nash 2020), (Vuorio et al. 2019). Istnieje kilka nowych doniesień dotyczących dłuższych obserwacji, które obejmują zbiorcze dane z wielu ośrodków. W 2017 roku opublikowano 5-letnie obserwacje z kohorty brytyjskiej (232 dzieci) (Ramaswami et al. 2017), w 2018 roku dane norweskie obejmujące 302 dzieci (Bogsrud et al. 2018) oraz w 2020 roku połączone dane z Kanady i Stanów Zjednoczonych dotyczące 289 dzieci (Kavey et

al. 2020). Istnieje tylko jedno doniesienie, które obejmuje 20 lat obserwacji, ale w badaniu tym nie są porównywane dzieci leczone i nie leczone statynami, ale dzieci z hipercholesterolemią rodzinną leczone statynami oraz ich zdrowe rodzeństwo (Luirink et al. 2019).

Celem naszego retrospektywnego badania kohortowego było przedstawienie doświadczeń wynikających z 20 lat opieki nad pediatrycznymi pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną w jednym specjalistycznym ośrodku akademickim. Analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanego leczenia hipolipemizującego statynami, szczególnie w kontekście prawidłowego rozwoju fizycznego mierzonego podstawowymi parametrami antropometrycznymi.

Do badania włączono 84 dzieci (42 dziewcząt) w wieku od 1 do 18 lat, które w latach 2001-2020 były konsultowane przynajmniej dwa razy w Poradni Metabolicznej UDSK z powodu hipercholesterolemii rodzinnej rozpoznanej z wykorzystaniem Simon Broome Criteria (Wiegman et al. 2015). Dla całej badanej grupy udokumentowano 535 wizyt lekarskich, średnio 6 dla każdego pacjenta. Czas obserwacji wynosił średnio 33,63 miesiąca, najkrótszy 2 miesiące, a najdłuższy 173 miesiące (14,5 roku). Wykonane badania molekularne pozwoliły na genetyczne potwierdzenie rozpoznania u 36 dzieci.

Każdemu z objętych opieką dzieci rekomendowano zastosowanie w żywieniu diety ubogocholesterolowej, której zasady przypominałem dziecku i opiekunom przy każdej wizycie kontrolnej. 27 (32%) z opisywanych dzieci leczonych było farmakologicznie preparatami statyn. Leczenie włączane było najczęściej na czwartej wizycie, średnio po 34 miesiącach obserwacji, w wieku średnio 13 lat. Zwykle po dwóch miesiącach odbywała się pierwsza wizyta kontrolna. 66 % dzieci leczonych było w czasie ostatniej wizyty preparatami simwastatyny, a pozostałe dziewięcioro rosuwastatyną.

Pozostałe 57 dzieci (68%) nie było leczonych farmakologicznie z powodu wieku poniżej granicy rejestracji leków hipolipemizujących lub braku zgody rodziców/opiekunów dzieci na leczenie farmakologiczne.

W całej badanej grupie dzieci średnie stężenie cholesterolu całkowitego w czasie pierwszej wizyty wynosiło 258 mg/dl (SD 42,23), a cholesterolu lipoprotein LDL 185 mg/dl (SD 43,93). Po zastosowaniu w leczeniu wyłącznie postępowania żywieniowego obserwowano w obu grupach podobny, ale nieistotny statystycznie spadek stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein LDL. Zastosowanie w leczeniu statyn wiązało się już po dwóch miesiącach z obniżeniem o średnio 24 i 33% od stężenia wyjściowego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein LDL. Kolejne miesiące leczenia skutkowały dalszym obniżaniem się stężenia cholesterolu całkowitego

i LDL-cholesterolu, a w czasie całej obserwacji do wartości niższej średnio od wyjściowych odpowiednio o 27% i 36%.

W analizie danych z ostatnich dostępnych wizyt stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein LDL w grupie dzieci leczonych równocześnie dietetycznie i statynami były istotnie statystycznie niższe niż u dzieci leczonych wyłącznie dietetycznie. W czasie ostatniej odnotowanej wizyty w grupie dzieci leczonych statynami 14 (52%) miało stężenie cholesterolu lipoprotein LDL powyżej 130 mg/dl, ale tylko dwoje (7%) powyżej 160 mg/dl. W grupie dzieci nie leczonych statynami stężenie cholesterolu lipoprotein LDL powyżej 130 mg/dl obserwowano u 38 (66%) dzieci, a powyżej 160 mg/dl prawie u co trzeciego dziecka (20 z 57 – 35%). Nie odnotowano w trakcie analizy istotnych statystycznie różnic w stężeniu cholesterolu lipoprotein HDL i trójglicerydów.

27 dzieci leczonych statynami było konsultowanych łącznie 315 razy. U żadnego dziecka nie rozpoznano cukrzycy. U jednego z chłopca z rozpoznaniem przed włączeniem leczenia stłuszczeniem wątroby o nieznanym etiologii obserwowano zwiększoną aktywność aminotransferaz. U czworga pacjentów obserwowano wzrost aktywności kinazy kreatyninowej, u wszystkich wynikało to z przeprowadzenia badania w dniu następującym po intensywnym wysiłku fizycznym. Dwa lub więcej nieprawidłowe wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego skurczowego (> 120 mmHg) stwierdzono u 8-ga dzieci. U wszystkich tych dzieci dalsza diagnostyka potwierdziła rozpoznanie tzw. nadciśnienia białego fartucha.

Parametry antropometryczne badanych dzieci zostały odniesione od norm populacyjnych dla obu płci (siatki centylowe, Z-score) (Kułaga et al. 2015) . Wysokość ciała poza pojedynczymi pomiarami pozostawała w granicach normy. W ocenie masy ciała przez cały okres obserwacji nie stwierdzono niedoborów. Przedstawione na wykresie zbiorcze dane ujawniły częstsze występowanie masy ciała powyżej normy wiekowej u dzieci starszych, częściej wśród dziewcząt i częściej wśród dzieci leczonych statynami.

W celu określenia istotności obserwowanych różnic przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej. Wykazano zależność masy ciała od wieku (R 0,86), płci (R 0,15), stężenia TC (R -0,08) i leczenia statynami (R -0,12). Wartości BMI zależały w tym modelu mniej od wieku (R 0,55), płci (R 0,19), stężenia cholesterolu całkowitego (R -0,07), a bardziej od faktu leczenia statynami (R -0,22).

W oparciu o powyższe wyniki dokonano analizy różnic w wartościach bezwzględnych parametrów antropometrycznych oraz odniesionych do norm wiekowych (Z-score) pomiędzy dziećmi leczonymi statynami i tymi leczonymi wyłącznie dietetycznie z podgrupach z uwzględnieniem płci i wieku (dzieci poniżej 10 roku życia i powyżej 10 roku życia). Stwierdzono istotnie statycznie wyższe średnie

wartości masy ciała i wyliczonego BMI wśród dziewcząt powyżej 10 roku życia, które były leczone statynami w porównaniu do tych, które leczone były wyłącznie dietetycznie.

W opublikowanym w 2020 roku doniesieniu obejmującym dane z 8 krajów europejskich opisywana jest redukcja stężenia cholesterolu LDL od 28% do 57%. Po wyłączeniu jednak z analizy danych z Grecji, gdzie prowadzony jest przesiew populacyjny między 1, a 3 rokiem życia średnia redukcja stężenia cholesterolu lipoprotein LDL u dzieci z FH w trakcie leczenia statynami wynosiła 33.5 % (Ramaswami et al. 2020). W naszym badaniu stwierdzamy podobną skuteczność leczenia farmakologicznego.

Dalszej pracy z pacjentami i ich rodzicami wymaga stosunkowo duży odsetek dzieci, które nie osiągnęły docelowego stężenia cholesterolu lipoprotein LDL. Warto jednak pamiętać, że wartości uzyskane w naszym, podobnie jak w innych badaniach dotyczących populacji wieku rozwojowego są zdecydowanie lepsze niż w badaniach wśród osób dorosłych, gdzie wg niektórych doniesień tylko 2,7% pacjentów osiąga stężenie docelowe (Cuchel and McGowan 2021).

Najczęściej doniesienia dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem statynami dotyczą nieprawidłowej aktywności enzymów mięśniowych i wątrobowych oraz występowania cukrzycy. W meta-analizie Cochrane Library dotyczącej 9 badań obejmującej łącznie 1177 dzieci leczonych statynami przez 4 do 24 miesięcy stwierdzono incydentalnie występujące działania niepożądane. Częstość ich występowania nie różniła się istotnie pomiędzy dziećmi leczonymi statynami i otrzymującymi placebo (Vuorio et al. 2019).

Zgodnie z naszą wiedzą w dostępnym piśmiennictwie przedstawione są jedynie zbiorcze dane dotyczące masy i wysokości ciała, ewentualnie BMI dzieci z hipercholesterolemią leczonych statynami. Żadne z pozostających pod naszą opieką dzieci nie było w trakcie leczenia niedożywione czy niskorosłe. Szczegółowa analiza dostępnych danych z 535 wizyt kontrolnych i ich odniesienie do siatek centylowych wykazała jednak częstsze występowanie otyłości wśród dzieci leczonych statynami. Analiza w podgrupach wykazała, że otyłość występuje istotnie częściej u leczonych farmakologicznie dziewcząt powyżej 10 roku życia.

Interpretację stwierdzonej w naszym badaniu zależności utrudnia brak porównywalnych doniesień, które obejmowałyby wielokrotną ocenę parametrów antropometrycznych w dłuższym czasie obserwacji. Należy pamiętać, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i rozwoju chorób układu krążenia. W badaniach wśród osób dorosłych nie stwierdzono częstszego występowania otyłości u osób leczonych statynami, ale może to być związane z wiekiem w jakim leczenie rozpoczęto ((FHSC) et al. 2021).

Niezależnie od przyczyn obserwowanej tendencji do wzrostu masy ciała w trakcie leczenia farmakologicznego monitorowanie parametrów antropometrycznych powinno pozostać ważnym elementem opieki nad dziećmi z hipercholesterolemią rodzinną (Reijman et al. 2021). Ze względu na występowanie innych niż hipercholesterolemia czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów z FH starannie monitorowany sposób żywienia i utrzymanie aktywności fizycznej muszą pozostać ważnym elementem profilaktyki przynajmniej w populacji wieku rozwojowego. Konsekwentne poradnictwo dietetyczne może mieć decydujące znaczenie w zapobieganiu nadwadze i otyłości ((FHSC) et al. 2021).

Wyniki naszego badania przedstawiające 20-letnie doświadczenia tylko z jednego ośrodka potwierdzają wysoką skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną. Dalszych analiz wymaga potrzeba konsekwentnego leczenia dietą niskocholesterolową i niskotłuszczową w kontekście obserwowanych nadmiernych przyrostów masy ciała w trakcie farmakoterapii.

Wnioski:

1. Statyny stosowane u pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną skutecznie obniżają stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein LDL w surowicy.
2. Nie ma wystarczających przesłanek do potrzeby stosowania dodatkowej suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi dzieci z hipercholesterolemią rodzinną leczonych statynami.
3. Długotrwałe leczenie statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną nie prowadzi do zmian w ilości granulocytów i monocytów, ani rozkładzie subpopulacji limfocytów we krwi.
4. Potwierdzenia w kolejnych badaniach wymagają stwierdzone różnice w ekspresji cząstek adhezyjnych oraz *toll-like receptors* na powierzchni komórek immunokompetentnych u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną leczonych statynami.
5. Działania niepożądane w trakcie leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną występują incydentalnie.
6. Monitorowanie diety i parametrów antropometrycznych powinno stanowić ważny, praktyczny element opieki nad dziećmi z hipercholesterolemią rodzinną w związku z obserwowanymi nadmiernymi przyrostami masy ciała, zwłaszcza u nastoletnich dziewcząt w trakcie farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Acosta MJ, Fonseca LV, Desbats MA, Cerqua C, Zordan R, Trevisson E, et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Bioenerg.* 2016;1857(8):1079–85.
2. Allen-Tice C, Steinberger J, Murdy K, Zierhut H. Pediatric Cholesterol Screening Practices in 9-11 year-olds in a Large Midwestern Primary Care Setting. *J Clin Lipidol.* 2020;14(2):224–30.
3. Avis HJ, Hargreaves IP, Ruiters JPN, Land JM, Wanders RJ, Wijburg FA. Rosuvastatin Lowers Coenzyme Q10 Levels, but not Mitochondrial Adenosine Triphosphate Synthesis, in Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Pediatrics.* 2011;158(3):458–62.
4. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbuś K, et al. 2021 PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on the diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland. *Diagnostyka Laboratoryjna.* 2021;57(1):1–99.
5. Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, Gaddi A, Giulio RD, Battino M. Exogenous CoQ10 supplementation prevents plasma ubiquinone reduction induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Asp Med.* 1994;15:s187–93.
6. Bekkering S, Arts RJW, Novakovic B, Kourtzelis I, Heijden CDCC van der, Li Y, et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell.* 2018;172(1–2):135-146.e9.
7. Bjelakovic B, Stefanutti C, Reiner Ž, Watts GF, Moriarty P, Marais D, et al. Risk Assessment and Clinical Management of Children and Adolescents with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia. A Position Paper of the Associations of Preventive Pediatrics of Serbia, Mighty Medic and International Lipid Expert Panel. *J Clin Medicine.* 2021;10(21):4930.
8. Bogsrud MP, Langslet G, Wium C, Johansen D, Svilaas A, Holven KB. Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):375–82.
9. Christensen JJ, Osnes LT, Halvorsen B, Retterstøl K, Bogsrud MP, Wium C, et al. Altered leukocyte distribution under hypercholesterolemia: A cross-sectional study in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2017;256:67–74.
10. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532–61.
11. Constantinescu A, Maguire JJ, Packer L. Interactions between ubiquinones and vitamins in membranes and cells. *Mol Asp Med.* 1994;15:s57–65.
12. Cuchel M, McGowan MP. Familial hypercholesterolaemia: too many lost opportunities. *Lancet.* 2021;398(10312):1667–8.
13. Dombalis S, Nash A. The Effect of Statins in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *J Pediatr Health Car.* 2020;
14. Dyrbuś K, Gašior M, Desperak P, Osadnik T, Nowak J, Banach M. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis.* 2019;288:33–41.
15. Ferranti SD de, Shrader P, Linton MF, Knowles JW, Hudgins LC, Benuck I, et al. Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the CASCADE FH Registry. *J Pediatrics.* 2020;
16. (FHSC) EFHSC, Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398(10312):1713–25.
17. Gotto AM. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1205–10.
18. Group AT Beta Carotene Cancer Prevention Study. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *N Engl J Med.* 1994;330(15):1029–35.
19. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7–22.
20. Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(4):561–4.

21. Holven KB, Narverud I, Lindvig HW, Halvorsen B, Langslet G, Nenseter MS, et al. Subjects with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory phenotype despite long-term intensive cholesterol lowering treatment. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):561–7.
22. Kavey REW, Manlhiot C, Runeckles K, Collins T, Gidding SS, Demczko M, et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *Cjc Open*. 2020;2(6):473–82.
23. Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Eosinophils as Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis*. 2015;21(2):139–43.
24. Kułaga Z, Róźdzynska-Świątkowska A, Grajda A, Gurzkowska B, Wojtyło M, Gózdź M, et al. Percentile charts for growth and nutritional status assessment in Polish children and adolescents from birth to 18 year of age. *Standardy Medyczne/Pediatrics*. 2015;(12):119–35.
25. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, Groot E de, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med*. 2019;381(16):1547–56.
26. Mundal L, Igland J, Ose L, Holven KB, Veierød MB, Leren TP, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992–2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;24(2):137–44.
27. Myśliwiec M, Walczak M, Matecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, et al. Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Position of the Lipid Expert Forum. *Kardiologia Pol*. 2013;71(10):1099–105.
28. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur Heart J*. 2017;38(20):1580–3.
29. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1150–5.
30. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE, Group FPRS. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):255–60.
31. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Lennep JR van, Wiegman A, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2020;292:178–87.
32. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207.
34. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-reactive Protein. *Circulation*. 1999;100(3):230–5.
35. Spencer AP, Carson DS, Crouch MA. Vitamin E and Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1313–20.
36. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich JPO, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and Safety of Lovastatin in Adolescent Males With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;281(2):137–44.
37. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Db Syst Rev*. 2019;2019(11).
38. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):80.
39. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–37.
40. Wittenstein B, Klein M, Finckh B, Ullrich K, Kohlschütter A. Plasma antioxidants in pediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(1):103–10.

IV. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Poza powyższym cyklem publikacji, stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje także inne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Tematyka tych prac dotyczy zasadniczo trzech, często łączących się w poszczególnych publikacjach, kierunków badań, tj. bezpieczeństwo leczenia dietetycznego u dzieci, ocena parametrów równowagi antyoksydacyjnej w różnych stanach chorobowych w wieku rozwojowym oraz profilaktyka zakażeń u dzieci z wrodzonymi błędami odporności, w tym u dzieci bez śledziona (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II 4A i 4B*).

Zainteresowania związane z odległymi następstwami leczenia dietetycznego dzieci i monitorowaniem jego bezpieczeństwa przełożyły się także na moje współautorstwo rozdziału w monografii naukowej, przeglądu piśmiennictwa (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II.2*), książkowego poradnika i programu komputerowego (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II 4 I*). Jestem ponadto współautorem szeregu prac poglądowych w dziedzinie pediatrii i immunologii klinicznej (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II 4C i 4D*), a także opisów przypadków z tych dziedzin medycyny (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II 4E i 4F*). Ponadto jestem autorem i współautorem doniesień prezentowanych na 39 konferencjach krajowych i międzynarodowych (*załącznik 5, Wykaz osiągnięć naukowych, pkt. II 7*).

A. Dane bibliometryczne

- oryginalne publikacje: 29 (3 z nich stanowią szczególne osiągnięcie naukowe)
- prace poglądowe: 17
- opisy przypadków: 3
- listy do Redakcji: 1

Całkowity Impact Factor publikacji: 76,717 (punkty MNiSW – 1625)

Liczba cytowań wg Web of Science:

- Core Collection – 264; Indeks Hirscha: 8
- All Databases – 280; Indeks Hirscha: 8
- SCOPUS – 330; Indeks Hirscha: 9

B. Główne tematy badań

B.1. Bezpieczeństwo leczenia dietetycznego u dzieci.

Teoria „programowania metabolicznego” zakłada, że niekorzystny czynnik, jeżeli zadziała w tzw. „krytycznym” okresie rozwoju człowieka może spowodować trwające całe życie zmiany czynnościowe bądź strukturalne organizmu. Takimi „krytycznymi” okresami w rozwoju człowieka są okres prenatalny, niemowlęctwo i okres dojrzewania, a za jeden z najważniejszych modyfikujących czynników środowiskowych uznaje się sposób żywienia. W trakcie mojego stażu naukowego realizowanego w ramach stypendium w renomowanym ośrodku badawczym Numico Research w Wageningen (Holandia) miałem okazję zapoznać się z różnymi metodami wykorzystywanymi w ocenie bezpieczeństwa żywienia dzieci zdrowych i leczonych dietetycznie. Doświadczenia te zainicjowały szereg publikacji wiążących te zagadnienia.

W jednej z pierwszych moich prac w 2003 roku próbowaliśmy określić różnice w częstości występowania chorób układu krążenia w rodzinach dzieci leczonych dietetycznie preparatami sojowymi lub hydrolizatami kazeiny z powodu alergii/nietolerancji pokarmowej i żywionych wg zasad żywienia dzieci zdrowych. Spośród 670 przebadanych dzieci na podstawie ścisłych kryteriów włączono 80 pacjentów leczonych dietetycznie i 67 dzieci zdrowych. Analizie poddawany był wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia, termin porodu, masa ciała urodzeniowa oraz sposób żywienia i rozszerzenia diety. Nie wykazaliśmy istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Stwierdziliśmy natomiast wcześniejsze występowanie chorób układu krążenia u rodziców badanych dzieci niż u ich dziadków (*praca nr 8, pkt II 4B*).

W kolejnym projekcie ocenialiśmy różnice w stężeniu fibrynogenu, jako czynnika przedwczesnego rozwoju miażdżycy u dzieci leczonych w okresie niemowlęcym mieszankami sojowymi lub kazeinowymi. Do badania włączono 134 wybranych losowo dzieci w podgrupach spośród przebadanych ankietowo 2627 rodzin dzieci żłobkowych i przedszkolnych. W każdej z podgrup (żywione mieszanką sojową n=49, hydrolizatem kazeiny n=43) wyróżniono także dzieci z wywiadem rodzinnym obciążonym chorobami układu krążenia wg obowiązujących w 2007 roku kryteriów Amerykańskiej Akademii Pediatrii, porównując je następnie z wynikami dzieci na diecie ogólnej. Nie stwierdziliśmy istotnych różnic w stężeniu glukozy i podstawowych frakcji lipidów pomiędzy badanymi grupami. Wykazaliśmy natomiast wyższe stężenia fibrynogenu u dzieci, które miały obciążony wywiad rodzinny chorobami układu krążenia niezależnie od sposobu żywienia w okresie niemowlęcym (*praca nr 7, pkt. II 4B*).

Kontynuacją zainteresowań dotyczących teorii „programowania metabolicznego” i wpływu diety na ryzyko sercowo-naczyniowe był napisany wspólnie z prof. Janiną Piotrowską-Jastrzębską rozdział w monografii prof. Mirosławy Urban „Miażdżyca u dzieci i młodzieży” (2007 r.) (*praca nr 1, pkt. II 2*).

Jednym z udowodnionych czynników żywieniowych wpływających na ryzyko chorób układu krążenia w wieku dojrzałym jest czas karmienia naturalnego. W świetle obecnego stanu wiedzy za optymalne uważa się karmienie piersią przez 12 miesięcy, w tym wyłączone karmienie naturalne przez pierwsze 6 miesięcy. Celem realizowanej we współpracy z Kliniką Pediatrii i Kliniką Gastroenterologii Instytutu „Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka” pracy obejmującej 232 niemowląt w wieku 6 i 12-miesięcy było określenie częstości karmienia naturalnego, długości tego karmienia oraz czynników determinujących te parametry. Wykazaliśmy, że w wieku 6 miesięcy 69% niemowląt było karmionych naturalnie, ale tylko 4% wyłącznie piersią. W wieku 12 miesięcy tylko 42% dzieci było nadal karmionych naturalnie. Opisaliśmy zbyt częste dokarmienie i/lub rozszerzanie diety w pierwszym półroczu życia. Określiliśmy metodami analizy regresji wielokrotnej czynniki wpływające na długość karmienia naturalnego w badanej populacji (*praca nr 4, pkt II 4B*).

Obowiązujące w 2008 roku rekomendacje ściśle określały sposób rozszerzania diety niemowląt. W opisaney wyżej grupie oceniliśmy także praktyczną realizację tych zaleceń. Wykazaliśmy zbyt wczesne rozszerzanie diety dzieci, nieprawidłowy czas wprowadzania glutenu, stosowanie dodatków soli i cukru, spożywanie dużej ilości soków, podawanie słodyczy oraz pokarmów i płynów z dodatkiem cukru. Podkreśliśmy we wnioskach potrzebę promowania zasad prawidłowego żywienia niemowląt (*praca nr 4, pkt. II 4B*).

W kolejnych latach moje zainteresowania dotyczące bezpieczeństwa leczenia dietetycznego skupiały się na pacjentach pediatrycznych leczonych dietą z powodu alergii/nietolerancji pokarmowej oraz dużo rzadziej występującej wrodzonej chorobie metabolicznej – fenyloketonurii. Każda dieta eliminacyjna niesie ze sobą ryzyko wystąpienia swoistych niedoborów. Istotą leczenia dietetycznego jest zastąpienie produktu usuniętego z diety innym, o równoważnych wartościach odżywczych. W żywieniu dzieci z alergią/nietolerancją pokarmową stosowane były preparaty sojowe i nadal stosowane są hydrolizaty białek mleka krowiego. Nie było wcześniej badań i nie ma jak dotąd jasnych zaleceń dotyczących suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi dzieci na diecie z eliminacją białek mleka krowiego.

W mojej pracy z 2009 roku podjąłem się próby oceny stężenia retinolu, alfa-tokoferolu i koenzymu Q10 we krwi dzieci leczonych wcześniej dietetycznie. W celu odpowiedniego doboru dzieci do badanych grup przeprowadziłem 2627 ankiet wśród rodziców dzieci żłobkowych i przedszkolnych.

Wykazałem, że u 45% z nich w okresie niemowlęcym stosowana była dieta eliminacyjna. Co istotne w rodzinach 44% dzieci (krewni I stopnia) stwierdziłem przedwczesne występowanie chorób układu krążenia.

Do szczegółowych badań zakwalifikowano 187 dzieci spełniających ściśle kryteria włączenia i wyłączenia, u których dieta eliminacyjna była stosowana przez przynajmniej 6 miesięcy i tylko jednym rodzajem preparatu mlekozastępczego. W każdej z badanych grup (żywione mieszanką sojową, hydrolizatem kazeiny vs. żywione wg standardowych zasad ogólnych) wyróżniono także dzieci z wywiadem rodzinnym obciążonym chorobami układu krążenia. Wykazaliśmy w grupie dzieci leczonych dietą eliminacyjną wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia retinolu i alfa-tokoferolu. Nie wykazaliśmy różnic w stężeniu koenzymu Q10. Rodzaj stosowanego w żywieniu preparatu nie miał wpływu na obserwowane wyniki. Nie stwierdziliśmy także różnic w stężeniu badanych witamin w grupach uwzględniających wywiad w kierunku chorób układu krążenia (*International Journal for Vitamin and Nutrition Research, praca nr 13, pkt. II 4A*).

W poszukiwaniu metod oceny stanu odżywienia i bezpieczeństwa stosowania diet eliminacyjnych u dzieci brałem także udział w badaniach oceniających dystrybucję tkanki tłuszczowej u nastolatków z wykorzystaniem metod densytometrycznej i antropometrycznych (*praca nr 9, pkt. II 4B*). Włączając się w dyskusję związaną ze zwiększonym ryzykiem złamań i zaburzeń gospodarki mineralnej i wapniowo-fosforanowej u dzieci leczonych dietą z wyłączeniem produktów mlecznych, brałem również udział w badaniu dotyczącym rodzaju i przyczyn złamań w populacji polskiej w wieku 16-20 lat (*praca nr 16, pkt. II 4A, praca nr 1, pkt. II 4G*). Ponadto uczestniczyłem w projekcie dotyczącym oceny zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i ryzyka litogennego tj. tworzenia szczawianowych kamieni nerkowych w populacji dzieci i młodzieży. Stosowne publikacje wynikały z interdyscyplinarnej współpracy z Kliniką Pediatrii i Nefrologii Dziecięcej UMB, Zakładem Inżynierii Mechanicznej Politechniki Białostockiej oraz German Urinary Calculus Center w Bonn (*praca nr 11 i 12, pkt. II 4A*).

Szczególną grupą pacjentów wymagających długotrwałego stosowania leczenia dietą eliminacyjną są dzieci z fenylketonurią (PKU). Ta wrodzona choroba metaboliczna wymaga ograniczenia w diecie fenylalaniny co wiąże się z eliminacją wielu produktów spożywczych i bardzo precyzyjnego monitorowania spożycia podstawowych składników odżywczych. We współpracy z prof. Bożeną Mikołuc opracowałem książkowy poradnik dla rodziców dzieci z fenylketonurią (*praca nr 1, pkt II 4I*) oraz autorski, oryginalny program komputerowy służący do monitorowania diety dzieci z tą chorobą (*praca nr 2, pkt. II 4I*).

Ocenę realizacji zaleceń żywieniowych u dzieci chorych na PKU przeprowadziliśmy w badaniu obejmującym 107 dzieci z fenylketonurią pozostających pod opieką 7 ośrodków klinicznych w Polsce (grant badawczy Fundacji Nutricia RG1/2004) oraz 62 dzieci zdrowych. W badaniu wykorzystaliśmy metodę 3-dniowego kwestionariusza żywieniowego i wymieniony wyżej program komputerowy. W grupie dzieci z PKU wykazaliśmy istotnie niższe niż u dzieci zdrowych spożycie białka, kalorii oraz tłuszczów. Badanie nie wykazało różnic w spożyciu węglowodanów i uzyskanej z diety energii. Odniesienie uzyskanych wartości do cech antropometrycznych (masy ciała) i określonego dla poszczególnych grup wiekowych zapotrzebowania wykazało istotnie niższe spożycie podstawowych składników pokarmowych w grupie dzieci z PKU w porównaniu do dzieci zdrowych.

Przeprowadzona w tym samym badaniu analiza profilu lipidowego surowicy wykazała u dzieci z PKU niższe stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu lipoprotein LDL. Wykazaliśmy także w tej grupie dzieci korzystny z punktu widzenia prewencji miażdżycy stosunek stężenia cholesterolu lipoprotein LDL do cholesterolu lipoprotein HDL. Spożycie cholesterolu u wszystkich dzieci z PKU było niższe, a u 32% dzieci zdrowych wyższe niż zalecane 300 mg/24h. We wnioskach z tej pracy wyraziliśmy potrzebę monitorowania diety dzieci z PKU nie tylko w zakresie spożycia białka i fenyloalaniny, ale także spożycia niezbędnej ilości kalorii i tłuszczu z dozwolonych źródeł (*praca nr 3, pkt. II4B*).

Zmniejszone spożycie tłuszczów może wiązać się ograniczonym wchłanianiem witamin antyoksydacyjnych. W kolejnym badaniu realizowanym w tej grupie pacjentów określiliśmy stężenia witamin oksydacyjnych (retinolu, alfa-tokoferolu i koenzymu Q1) oraz przeciwciał przeciwko zmodyfikowanym oksydacyjnie lipoproteinom LDL, które są niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy. Stężenie retinolu we krwi dzieci z fenylketonurią nie różniło się od tego stwierdzonego u dzieci zdrowych, mimo niższego spożycia tej witaminy. Stężenie alfa-tokoferolu w grupie dzieci chorych było niższe niż w grupie kontrolnej, przy braku różnic w spożyciu tych witamin. Nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu koenzymu Q10 w obu badanych grupach. Wykazaliśmy istotnie statystycznie niższe stężenie przeciwciał przeciwko zmodyfikowanym oksydacyjnie lipoproteinom LDL w grupie dzieci leczonych dietetycznie. We wnioskach podkreśliśmy potrzebę dalszych badań, które pozwoliłyby na ustalenie potrzeby suplementacji witaminą E pacjentów z PKU (*Antioxidants & Redox Signaling, praca nr 10, pkt. II4A*).

W leczeniu dietetycznym dzieci z chorobami przewlekłymi ważna jest wiedza na temat choroby, zasad jej leczenia oraz świadomość i współpraca pacjentów, rodziców i pracowników ochrony zdrowia. W kolejnych latach brałem udział w wieloośrodkowych badaniach dotyczących tych aspektów leczenia dzieci z PKU. Badanie ankietowe wśród 218 pacjentów z PKU wykazało, że 29%

dzieci nie akceptuje choroby, 36% nie chciałoby informować o niej rówieśników, a tylko 20% chciałoby o niej porozmawiać z lekarzem. Badanie 178 rodziców dzieci z PKU wykazało, że 42% z nich ma potrzebę rozmowy z innymi rodzicami chorych dzieci, 13% z lekarzem, a 14% z psychologiem (*praca nr 6, pkt. II4A*). Znajomość zasad leczenia dietetycznego fenyloketonurii badaliśmy w grupie 173 pacjentów i 110 rodziców. Wykazaliśmy, że tylko 45% pacjentów zna dzienne zapotrzebowanie na fenyloalaninę, a niespełna 27% rodziców jest w stanie określić zawartość fenyloalaniny w 3 istotnych produktach spożywczych. Wykazaliśmy jednakże, że wiedza ta zwiększa się z wiekiem dzieci, a więc czasem stosowania leczenia dietetycznego. Ważne z punktu widzenia długotrwałego leczenia jest to, że prawie wszyscy rodzice (98%), co potwierdziło 81% pacjentów, uczą dzieci przygotowywania posiłków zgodnie z zasadami diety (*Nutrition & Metabolism, praca nr 5, pkt. II4A*). Obie te publikacje pozwoliły określić trudności w realizacji zaleceń diety stosowanej przewlekle, potrzebę współpracy wielospecjalistycznej lekarzy, dietetyków i psychologów oraz stałego wsparcia dzieci i ich rodziców/opiekunów.

B.2. Parametry równowagi antyoksydacyjnej w różnych stanach chorobowych dzieci.

Opracowana we współpracy z prof. Joanną Karpińską z Wydziału Chemii Uniwersytetu w Białymstoku metoda jednoczasowego oznaczania stężenia retinolu, alfa-tokoferolu oraz koenzymu Q10 pozwoliła na określanie stężenia tych parametrów w niewielkiej objętości osocza co ma szczególne znaczenie w populacji wieku rozwojowego (*praca nr 15, pkt. II4A*).

Pierwsze badania, opisane już wyżej, prowadzone były wśród dzieci z nietolerancją/alergią pokarmową. Wykazaliśmy w grupie dzieci leczonych dietą eliminacyjną wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia retinolu i alfa-tokoferolu. Nie wykazaliśmy różnic w stężeniu koenzymu Q10 (*praca nr 13, pkt. II 4A*). Te same parametry oceniliśmy także w opisanym wyżej badaniu obejmującym dzieci z fenyloketonurią. Stężenie alfa-tokoferolu w grupie dzieci chorych było niższe niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu retinolu oraz koenzymu Q10 (*praca nr 10, pkt. II4A*).

Zaburzenia równowagi oksydoredukcyjnej oraz przewlekły stres oksydacyjny mają znaczenie nie tylko w chorobach dietozależnych, ale także w tych przebiegających ze zwiększoną łamliwością chromosomów. Do takich należą rzadkie wrodzone zaburzenia odporności takie jak ataksja-telekangiektazja (AT) czy zespół Nijmegen (*Nijmegen Breakage Syndrom, NBS*), które charakteryzują ponadto radiowrażliwość, przedwczesne starzenie, procesy neurodegeneracyjne oraz zwiększona częstość występowania nowotworów (*praca nr 4, pkt. II4A*). Szczegółową ocenę stanu bariery

antyoksydacyjnej oraz stężenia witamin antyoksydacyjnych u pacjentów z tymi schorzeniami przeprowadziliśmy we współpracy z Kliniką Immunologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Do badania włączono 22 dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja, 12 dzieci z zespołem Nijmegen oraz dobrane pod względem płci i wieku zdrowe dzieci jako grupę kontrolną. Wykazaliśmy istotnie niższe stężenie alfa-tokoferolu i koenzymu Q10 u pacjentów z AT w stosunku do dzieci zdrowych oraz brak różnic w stężeniu retinolu. Nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu alfa-tokoferolu pomiędzy dziećmi z NBS, a dziećmi zdrowymi, wykazaliśmy niższe stężenie koenzymu Q10 u tych dzieci oraz wyższe stężenie retinolu. Mimo opisanych różnic w porównaniu do dzieci zdrowych nie stwierdziliśmy istotności w zakresie badanych parametrów pomiędzy dziećmi z ataksją-teleangiektazją, a dziećmi z zespołem Nijmegen. Wyniki tego badania wskazują na obecność zaburzeń równowagi oksydoredukcyjnej u pacjentów z zaburzeniami naprawy chromosomów. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie porównywalnych badań dotyczących opisanych parametrów u takich pacjentów, dlatego dalszych badań wymaga stwierdzony niedobór koenzymu Q10 w obu badanych grupach dzieci w kontekście ewentualnej suplementacji (*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, praca nr 4, pkt. II4A).

B.3. Profilaktyka zakażeń u dzieci z wrodzonymi błędami odporności, w tym u dzieci bez śledziona.

Zakażenia mogą być śmiertelnym zagrożeniem dla pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. Dzieci ze względu na niedojrzałość ich układu odporności, a szczególnie dzieci bez śledziona, są szczególnie zagrożone gwałtownym przebiegiem infekcji, głównie bakteryjnych. W zapobieganiu tym infekcjom wykorzystywane są w wybranych przypadkach chemioprophylaktyka antybiotykowa, leczenie substytucyjne immunoglobulinami, ale przede wszystkim szczepienia ochronne.

W 2007 roku w ramach projektu badawczego MNiSW, którego byłem kierownikiem (PBZ-MNISW-119/P05/04), we współpracy z Instytutem „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Wydziałem Szczepień Instytutu Zdrowia Publicznego w Helsinkach (Finlandia) przeprowadziliśmy badanie odpowiedzi immunologicznej na szczepienie szczepionką 7-walentną, skoniugowaną, przeciwko pneumokokom u dzieci bez śledziona. Do badania włączono 30 dzieci, z których 15 było wcześniej szczepionych szczepionką polisacharydową, a 15 nie było wcześniej poddawanych wakcynacji. Wykazaliśmy podobne stężenie przeciwciał przeciwko *Streptococcus pneumoniae* w obu grupach przed szczepieniem i przynajmniej dwukrotny wzrost stężenia tych przeciwciał po szczepieniu szczepionką skoniugowaną. Na podstawie wyników tego badania do praktyki klinicznej wprowadzono zalecenie szczepienia pacjentów bez śledziona szczepionką skoniugowaną niezależnie

od wcześniejszego szczepienia szczepionką polisacharydową (*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, praca nr 14, pkt. II4A).

W kolejnej pracy powstałej w wyniku tej wieloosrodkowej i międzynarodowej współpracy oceniliśmy skuteczność szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* t. b u dzieci i młodych dorosłych bez śledziona. W badaniu wzięło udział 20 dzieci i młodych dorosłych, przy czym trzynastoro było szczepionych p/HiB średnio 5 lat przed włączeniem do badania. Oceniane przed szczepieniem stężenie przeciwciał było ochronne lub wysokie ochronne u odpowiednio 17 i 14 pacjentów. Stężenie przeciwciał dzieci wcześniej szczepionych nie różniło się istotnie od stężenia stwierdzonego u dzieci, które nie były wcześniej uodparniane. Nie wykazaliśmy także takich różnic pomiędzy dziećmi, które urodziły się bez śledziona lub straciły ją przed 6 rokiem życia, a tymi u których przeprowadzono splenektomię po 6 roku życia. Po szczepieniu nie obserwowaliśmy odczynów poszczepiennych, a stężenie przeciwciał p/Hib wzrosło istotnie statystycznie. Wszyscy pacjenci po szczepieniu mieli ochronne stężenie przeciwciał, a 17 z nich wysokie ochronne. Lepszą odpowiedź obserwowaliśmy u pacjentów po splenektomii w porównaniu z tymi, którzy bez śledziona się urodzili (praca nr 8, pkt. II4A).

Oceniając szczegółowo pacjentów bez śledziona pozostających pod naszą opieką zdefiniowaliśmy u niektórych z nich dodatkowe problemy immunologiczne. Opracowanie dotyczące jednego z nich zostało opublikowane w postaci opisu przypadku (praca nr 2, pkt. II4E). Doświadczenie zdobyte w opiece nad pacjentami bez śledziona, współpraca z Polską Grupą Roboczą ds. Wrodzonych Błędów Odporności oraz realizacja ministerialnego grantu badawczego PBZ-MNiSW-119/P05/04 umożliwiły mi także udział w zadaniach dotyczących prewencji zakażeń u pacjentów z zaburzeniami odporności. Współpraca ta zakończyła się publikacją licznych, regularnie uaktualnianych zaleceń dotyczących zapobiegania chorobom zakaźnym u pacjentów bez śledziona i z innymi wrodzonymi błędami odporności (prace nr. 1,2,4,6-7,10-16, pkt. IID).

Ze względu na niewielką ilość doniesień dotyczących istoty zaburzeń immunologicznych u pacjentów bez śledziona zaprojektowane zostało badanie finansowane przez MNiSW (4.1-26035/ N N402 2430 33), którego byłem współwykonawcą.

Śledziona stanowi rezerwuuar granulocytów i bierze udział w ich eliminacji z krążenia. Celem badania była ocena na granulocytach dzieci bez śledziona ekspresji receptorów związanych z dojrzewaniem granulocytów, ich krążeniem w organizmie oraz starzeniem się. Do badania włączono 7 dzieci z wrodzoną asplenią, 7 dzieci po splenektomii z powodu sferocytozy oraz dobrane do grupy kontrolnej pod względem płci i wieku zdrowe dzieci. Wykazaliśmy niewielki wzrost liczby

granulocytów w krążeniu dzieci bez śledziona w porównaniu do dzieci zdrowych. Nie stwierdziliśmy różnic w odsetku granulocytów wykazujących ekspresję badanych receptorów powierzchniowych. Istotne różnice stwierdziliśmy w intensywności ekspresji tych cząstek wykazując niższą ekspresję CD45 i wyższą CD16 w obu grupach dzieci bez śledziona w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyższą intensywność ekspresji cząstek adhezyjnych wykazaliśmy w grupie dzieci bez śledziona od urodzenia. Obserwowane różnice wskazują na obecność w krążeniu większej ilości dojrzałych granulocytów z tendencją do ich krótszego czasu życia i zwiększoną odnową szpikową. Różnice stwierdzone u pacjentów z wrodzoną asplenią mogą wskazywać na zwiększoną gotowość prozapalną neutrofilii (*praca nr 9, pkt. II4A*).

Doniesienia dotyczące istotnych odchyleń w badaniach immunologicznych pacjentów bez śledziona obejmują przede wszystkim badania wśród osób dorosłych, których układ odporności miał szansę dojrzeć w warunkach sprawnie działającego narządu. Istotą dojrzewania układu odporności jest przejście z dominującej roli odporności wrodzonej w stronę swoistej, nabytej odporności zależnej od funkcji limfocytów. Celem kolejnej pracy była ocena subpopulacji limfocytów T we krwi obwodowej 7 dzieci z asplenią wrodzoną w porównaniu z dobraną grupą kontrolną.

Badane grupy nie różniły się liczebnością i proporcją podstawowych subpopulacji limfocytów chociaż gęstość receptorów CD8 była wyższa u pacjentów z wrodzoną asplenią. W szczegółowej ocenie dojrzewania limfocytów T pomocniczych (CD4+) także nie wykazano różnic w odsetku komórek wykazujących ekspresję badanych markerów, ale ponownie większą intensywność fluorescencji obserwowano na komórkach pochodzących z krwi dzieci z wrodzoną asplenią. Więcej różnic stwierdzono w ocenie dojrzewania limfocytów T cytotoksycznych (CD8+). Nie różniły się badane grupy wynikami testu transformacji blastycznej oceniającego funkcję limfocytów, ani też profilem wydzielanych cytokin, jedynie poza niższym niż w grupie kontrolnej stężeniem interleukiny 10. Uzyskane wyniki wskazały na zmiany w subpopulacji limfocytów T cytotoksycznych wpływające na ich zdolność do różnicowania. Wyniki badań czynnościowych mogą wskazywać na zwiększoną gotowość do odpowiedzi prozapalnej limfocytów, co koresponduje z obserwacjami z wcześniejszej publikacji dotyczącej granulocytów (*Human Immunology, praca nr 7, pkt. II4A*).

B.4. Opisy przypadków

Spośród wielu interesujących przypadków klinicznych, które miałem okazję konsultować w swojej praktyce klinicznej trzy zostały szczegółowo przedstawione w postaci opublikowanych opisów. Poza wymienionym wyżej przypadkiem dziecka z wrodzoną asplenią oraz autoimmunizacyjnym zespołem

wielogruczołowym typu 1 (*praca nr 2, pkt. II4E*) jestem także współautorem doniesienia dotyczącego neutropenii autoimmunizacyjnej u niemowlęcia (*praca nr 1, pkt. II4E*). Szczególnie interesującym był unikatowy przypadek dziewczynki z zespołem hiper-IgD (niedobór kwasicy mewalonowej), która jako jedna z kilkorga dzieci na świecie leczona była z powodzeniem z wykorzystaniem przeszczepienia komórek hematopoetycznych pochodzących od zdrowego dawcy rodzinnego (*praca nr 1, pkt. II4F*).

Poza opisanymi wyżej głównymi tematami moich badań w zakres moich zainteresowań naukowych w ostatnich latach wchodzi także zagadnienia dotyczące zdrowia publicznego i uwarunkowań biologiczno-demograficznych w populacji rozwojowej, w szczególności te związane z czynnikami ryzyka porodów przedwczesnych i niskiej urodzeniowej masy ciała noworodków (*praca nr 2, pkt II 4A, praca nr 1, pkt II 4B, praca nr 1, pkt II 4C*). Dodatkowo, nowym kierunkiem moich naukowych zainteresowań jest medycyna populacyjna i zagadnienia wielochorobowości, których realizacja jest możliwa dzięki aktywnemu udziałowi w pracach związanych z badaniem populacyjnym „Białystok PLUS” prowadzonym przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku we współpracy z Uniwersytetem w Greifswaldzie (*praca nr 1, pkt II 4A*).

C. Udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

1. PBZ-MNISW-119/P05/04 – MNISW - “Opracowanie standardów immunodiagnostycznych i terapeutycznych dla pierwotnych niedoborów odporności” – kierownik projektu zrealizowanego w latach 2005-2008 we współpracy m.in. z Instytutem „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”
2. RG1/2004 – Grant Fundacji Badawczej Nutritia – “Evaluation of plasma level of vitamin A, E, coenzyme Q10 and ox-LDL in children with phenylketonuria” - współwykonawca wielośrodkowego projektu zrealizowanego w latach 2004-2007
3. 1-26035/ N N402 2430 33 – MNISW – „Porównanie wybranych parametrów komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z wrodzonym i nabytym brakiem śledziony” – współwykonawca projektu zrealizowanego w latach 2007-2010, w tym we współpracy z Wydziałem Szczepień, Instytut Zdrowia Publicznego w Helsinkach,
4. badanie populacyjne „Białystok PLUS” – Uniwersytet Medyczny w Białymstoku przy współpracy z Uniwersytetem w Greifswaldzie – członek zespołu organizacyjnego – badanie realizowane od 2014 roku

5. kierownik czterech, a współwykonawca czternastu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w latach 2000-2023 (*wykaz w załączniku 5: Wykaz osiągnięć naukowych, pkt.15*).
6. kierownik jednego badania klinicznego i wykonawca czterech badań klinicznych (clinical trials) w latach 2005-2015

D. Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju i za granicą

W 1999 roku uzyskałem dyplom lekarza po ukończeniu wydziału lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku). Na ostatnim roku studiów oraz w trakcie stażu podyplomowego uczęszczałem także na zajęcia Policealnego Studium Informatyki, które ukończyłem uzyskując tytuł zawodowy technika informatyka. Od ukończenia stażu podyplomowego w 2001 roku pracuję w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Immunologii oraz Chorób Metabolicznych Kości UMB (wcześniej Zakład Propedeutyki Pediatrii AMB). W 2001 roku przebywałem na stażu naukowym w Numico Research w Holandii w ramach stypendium dla młodych naukowców, później odbyłem szkolenie specjalizacyjne w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku (UDSK) uzyskując tytuł specjalisty w dziedzinie pediatrii w 2006 roku. W kolejnych latach odbyłem staż specjalizacyjny w dziedzinie immunologii klinicznej w Instytucie „Pomniku Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. W 2012 roku uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie immunologii klinicznej. W 2021 roku po ukończeniu kursu szkoleniowego uzyskałem certyfikat lekarza lipidologa Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego. W trakcie swojego szkolenia od czasu ukończenia studiów odbyłem kilkadziesiąt kursów z dziedziny pediatrii i immunologii klinicznej.

Od początku swojej pracy zawodowej do dnia dzisiejszego opiekuję się pacjentami hospitalizowanymi w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Immunologii oraz Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W 2003 roku zacząłem udzielać konsultacji z zakresu pediatrii i zaburzeń lipidowych w Poradni Metabolicznej UDSK, a od 2009 roku z zakresu immunologii klinicznej w Poradni Immunologicznej UDSK. Od 2012 roku konsultuję także pacjentów z innych jednostek szpitala oraz innych szpitali w regionie w związku z podejrzeniami zaburzeń immunologicznych lub lipidowych.

Od 2010 roku uczestniczę w pracach Polskiej Grupy Roboczej ds. Wrodzonych Błędów Odporności (WBO), której zadaniem jest poprawa wykrywalności oraz jakości życia pacjentów z WBO w Polsce. Brałem udział w szeregu ogólnopolskich spotkań i szkoleń organizowanych przez to gremium.

Zagadnienia związane z wrodzonymi błędami odporności przedstawiałem wielokrotnie w regionie północno-wschodniej Polski jako specjalista immunolog kliniczny na spotkaniach z lekarzami i pielęgniarkami w ramach szkoleń Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, ale też organizowanych na potrzeby personelu poszczególnych szpitali.

Zapobieganie powikłaniom infekcyjnym u pacjentów z niedoborami odporności wiąże się nierozzerwalnie ze szczepieniami ochronnymi. W swojej pracy regularnie udzielam konsultacji wakcynologicznych, prowadziłem szkolenia dla lekarzy i pielęgniarek w ramach kursów podyplomowych i specjalizacyjnych. Od 18 lat dwa razy w miesiącu przedstawiam zagadnienia związane ze szczepieniami ochronnym przyszłym rodzicom w Szkole Rodzenia działającej przy Szpitalu Miejskim w Białymstoku. Jestem współautorem kilkunastu opublikowanych rekomendacji i prac poglądowych dotyczących szczepień ochronnych w grupie pacjentów z niedoborami odporności i w populacji ogólnej (*prace nr. 1,2,4,5,7,10,12-17, pkt. II4D*).

Najczęstszym problemem klinicznym z jakim zgłaszają się do immunologa rodzice są nawracające infekcje dróg oddechowych oraz gorączki o nieustalonej etiologii. W swojej praktyce klinicznej zajmuję się ich diagnostyką i leczeniem. Zespoły gorączek cyklicznych są dopiero od kilkunastu lat rozpoznawaną i stale poszerzającą się grupą schorzeń immunologicznych. Jestem współautorem publikacji dotyczących rozpoznawania i leczenia tej grupy chorób (*prace nr. 3,8,9, pkt. II4D*).

Od 2003 roku w Poradni Metabolicznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku konsultuję dzieci z zaburzeniami lipidowymi, głównie z rodzinną hipercholesterolemią w postaci heterozygotycznej. Lata systematycznego rozszerzania metod diagnostycznych (w tym molekularnych), wprowadzania nowych sposobów leczenia i rozbudowywania dostępnej kadry pozwoliły na utworzenie na bazie tej poradni Centrum Leczenia Zaburzeń Lipidowych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, którego jestem koordynatorem. Jest to aktualnie jeden z kilku tylko w Polsce pediatrycznych ośrodków lipidologicznych, a jedyny we wschodniej jej części (www.ptlipid.pl). W 2023 roku zostałem zaproszony do prac Komitetu Sterującego zajmującego się przygotowaniem wytycznych dotyczących „Diagnostyki i Postępowania w Chorobach Rzadkich związanych z zaburzeniem Syntezy i Metabolizmu Cholesterolu”.

V. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

A. Działalność dydaktyczna

Od początku drogi zawodowej i naukowo-badawczej jestem zaangażowany w dydaktykę, działania edukacyjne oraz promujące wiedzę i naukę. Uczestniczę w kształceniu przeddyplomowym w Uczelni oraz w kształceniu podyplomowym w ramach szkoleń specjalizacyjnych dla lekarzy i diagnostów laboratoryjnych. Do najważniejszych kierunków działalności w charakterze nauczyciela akademickiego zaliczam następujące:

- a. od 2001 roku prowadzę regularnie wykłady, seminaria i ćwiczenia z propedeutyki pediatrii ze studentami III roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, a od 2007 roku również na Wydziale Nauczania w Języku Angielskim (*Division of Medical Education In English*). Prowadziłem także wykłady i seminaria dla studentów IV roku Oddziału Stomatologii oraz studentów kierunku Dietetyka Wydziału Nauk o Zdrowiu UMB.
- b. zagadnienia związane z realizacją szczepień ochronnych i immunologią kliniczną przedstawiałem na organizowanych w szpitalu UDSK kursach podyplomowych dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii oraz diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w diagnostyce immunologicznej
- c. realizowałem cykl wykładów „Charakterystyka wybranych schorzeń dzieci i młodzieży” dla nauczycieli szkolących się podyplomowo w ramach projektu „Reorientacja zawodowa nauczycieli – kształcenie w zawodach poszukiwanych na rynku usług pedagogicznych. Pedagogika lecznicza.” – luty 2007 roku
- d. wykłady dotyczące pediatrii, immunologii klinicznej, wakcynologii oraz leczenia zaburzeń lipidowych przedstawiałem w ramach szkoleń organizowanych przez Oddział Białostocki Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz na wewnętrznych szkoleniach organizowanych przez UDSK w Białymstoku (*wykaz wybranych wykładów w załączniku 5: Wykaz osiągnięć naukowych, pkt.117*).
- e. jestem opiekunem specjalizacji z pediatrii
- f. byłem promotorem jednej pracy licencjackiej i jednej pracy magisterskiej na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMB

B. Działalność organizacyjna oraz zawodowa związana z posiadaną specjalizacją

- a. Konferencja Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych „Pierwotne Niedobory Odporności i metody ich diagnozowania”, 10 grudnia 2005 roku, współorganizator
- b. I Podlaski Dzień Szczepień – 27.11.2010 roku – współorganizator, wykładowca
- c. Podlaskie Warsztaty Metaboliczne, Białystok, kwiecień-listopad 2013 roku, współorganizator
- d. „Biuletyn PKU” - od 2004 do 2017 roku rozsyłany co miesiąc do lekarzy zajmujących się fenyloketonurią przegląd piśmiennictwa dotyczącego tej choroby;
- e. wykłady dotyczące immunologii klinicznej oraz wakcynologii na konferencjach regionalnych i ogólnopolskich (*wykaz w załączniku 5: Wykaz osiągnięć naukowych, pkt.II7*)
- f. wykłady dla przyszłych rodziców dotyczące szczepień ochronnych w Szkole Rodzenia Szpitala Miejskiego w Białymstoku, od 2005 roku (2x w miesiącu).

C. Działalność ekspercka

Recenzent manuskryptów nadsyłanych do redakcji *Atherosclerosis Plus*. Konsultacje i współtworzenie aplikacji projektów badawczych w ramach „Białystok PLUS”

D. Nagrody i wyróżnienia

- a. zespołowa nagroda dydaktyczna Rektora UMB II stopnia za rok 2004/2005
- b. zespołowa nagroda dydaktyczna Rektora UMB II stopnia za rok 2007/2008
- c. zespołowa nagroda naukowa Rektora UMB II stopnia za rok 2010/2011
- d. nagroda naukowa Rektora UMB I stopnia za rok 2012.
- e. nagroda naukowa Rektora UMB I stopnia za rok 2015.
- f. nagroda Naukowa Rektora UMB III stopnia za rok 2016.
- g. nagroda Naukowa Rektora UMB I stopnia za rok 2017
- h. nagroda Naukowa Rektora UMB III stopnia za rok 2020
- i. nagroda Naukowa Rektora UMB II stopnia za rok 2022

E. Członkostwo w krajowych i międzynarodowych organizacjach i towarzystwach naukowych

- a. Polskie Towarzystwo Pediatryczne, członek Towarzystwa od 2000 r.
- b. Polskie Towarzystwa Wakcynologiczne, członek Towarzystwa od 2005 do 2012 r.
- c. Polskie Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Doświadczalnej, członek Towarzystwa od 2010 r.
- d. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, członek Towarzystwa od 2020 r.
- e. European Atherosclerosis Society, członek od 2022 r.

F. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

- a. jestem współautorem 39 doniesień na konferencjach krajowych i międzynarodowych (wykaz w załączniku 5: Wykaz osiągnięć naukowych, pkt.II7)
- b. poza szkoleniem związanym z uzyskanymi specjalizacjami ukończyłem także inne kursy szkoleniowe:
 - „Statystyka dla lekarzy” – IZiM Politechniki Białostockiej, 5-23 lutego 2001 r.
 - „Zasady planowania badań naukowych w medycynie” 27-28 marca 2006 r., Kraków
 - „Studium zarządzania i oceny technologii medycznych” – Białystok, 128 h, 2007-2008 r.
 - “Good Clinical Practice” – 10 marca 2015 r.
 - „Kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia” – 60 h – Białystok, 2003 r.
 - „Komunikacja kliniczna w języku angielskim” na poziomie B1 – 2011 r.
 - „Komunikacja kliniczna w języku angielskim” na poziomie B2 – 2012 r.
 - „Ultrasonografia płuc w pediatrii” – 2020 r.
 - „USG z zakresu jamy brzusznej” – 2022 r.

Byłem aktywnym instruktorem harcerskim w stopniu podharczmistrza. Jestem żonaty i mam dwie dorosłe córki.

20.12.2023 r

Radosław Motkowski

.....
Data i podpis