

AUTOREFERAT

dr n. med. Aleksandra Anna Lisowska

I. Imię i nazwisko: Aleksandra Anna Lisowska

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

lekarz medycyny, 2001r.,

Akademia Medyczna im.Karola Marcinkowskiego (AM) w Poznaniu, Wydział Lekarski I,

doktor nauk medycznych w zakresie medycyny, 2005,

Studia Doktoranckie AM w Poznaniu (2002-2005), Wydział Lekarski I,

„Ocena przydatności oznaczania lipazy w surowicy i w stolcu w niewydolności

zewnętrzzwodźnicznej trzustki u chorych na mukowiscydozę”,

(promotor: prof. dr hab. Jarosław Walkowiak)

specjalizacja z pediatrii, 2009r.

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego (UM) w Poznaniu (do 2006r.

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego)

ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, Wydział Lekarski I,

I Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

2005-2010 asystent,

od 2010 adiunkt

IV. 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.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

Spójny tematycznie cykl 6 prac dotyczący zaburzeń trawienia i wchłaniania u chorych na mukowiscydozę. Cykl składa się z 6 prac oryginalnych. W 5 pracach habilitantka jest pierwszym, a w 1 pracy drugim współautorem. Łączna wartość wskaźnika oddziaływania **IF** dla prezentowanego cyklu prac wynosi **9.919**; Punktacja Min. Nauki **130.0**; Liczba cytowań **17**.

1. **Aleksandra Lisowska**, Jerzy Wójtowicz, Jarosław Walkowiak:

Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection.

Acta Biochim Pol. 2009: Vol. 56, nr 4, s. 631-634.

IF 1.262, Punktacja Min. Nauki: 20.0

2. **Aleksandra Lisowska**, Andrzej Pogorzelski, Grzegorz Oracz, Wojciech Skorupa, Szczepan Cofta, Jarosław Szydłowski, Jerzy Socha, Jarosław Walkowiak

Antibiotic therapy and fat digestion and absorption in cystic fibrosis.

Acta Biochim Pol. 2011: Vol. 58, nr 3, s. 345-347.

IF 1.491, Punktacja Min. Nauki: 15.0

3. **Aleksandra Lisowska**, Andrzej Pogorzelski, Grzegorz Oracz, Katarzyna Siuda, Wojciech Skorupa, Marta Rachel, Szczepan Cofta, Tomasz Piorunek, Jarosław Walkowiak

Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth.

J Cyst. Fibr. 2011: Vol. 10, nr 6, s. 418-421.

IF 3.190, Punktacja Min. Nauki: 30.0

4. **Aleksandra Lisowska**, Jarosław Walkowiak

Wczesna ekspresja jelitowa u niemowląt chorych na mukowiscydozę – badania wstępne.

Prz. Gastroenterol. 2010: Vol. 5, nr 3, s. 164-167.

IF 0.108, Punktacja Min. Nauki: 13.0

5. **Aleksandra Lisowska**, Edyta Mądry, Andrzej Pogorzelski, Jarosław Szydłowski, Andrzej Radzikowski, Jarosław Walkowiak

Small intestine bacterial overgrowth does not correspond to intestinal inflammation in cystic fibrosis.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2010: Vol. 70, nr 5, s. 322-326.

IF 1.629, Punktacja Min. Nauki: 20.0

6. Jarosław Walkowiak, **Aleksandra Lisowska**, Anna Blask-Osipa, Sławomira Drzymała-Czyż, Paulina Sobkowiak, Wojciech Cichy, Anna Bręborowicz, Karl-Heinz Herzig, Andrzej Radzikowski

Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis patients without or with mild steatorrhea.

Pediatr. Pulmonol. 2010: Vol. 45, nr 10, s. 249-254.

IF 2.239, Punktacja Min. Nauki: 32.0

b) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (ang.: cystic fibrosis – CF) jest najczęściej występującą chorobą populacji kaukaskiej, dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny (1). W Polsce częstość jej występowania szacowana jest na ok. 1:4500 noworodków (2). Jest to nadal nieuleczalna choroba ogólnoustrojowa o różnorodnej ekspresji klinicznej. Za występowanie choroby odpowiedzialne są mutacje zlokalizowanego na chromosomie 7 genu *CFTR* (ang.: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Jego produktem białkowym jest kanał chlorkowy występujący w znaczących ilościach w komórkach nabłonka wydzielniczego oskrzeli, trzustki, jelita grubego, wątroby, ślinianek, gruczołów potowych, a także w układzie rozrodczym (3). Najistotniejsze objawy kliniczne CF dotyczą układu oddechowego i pokarmowego (postępująca choroba oskrzelowo-płucna i niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki) (4,5). Pierwsze objawy CF wystąpić mogą już we wczesnym okresie życia pozalonowego (6,7). U 10-15% noworodków z CF dochodzi do niedrożności smółkowej, będącej wynikiem gromadzenia się gęstego, lepkiego śluzu w odcinku krętniczo-kątniczym jelita cienkiego. U starszych dzieci i dorosłych z CF wystąpić mogą objawy niedrożności przewodu pokarmowego (ekwiwalent niedrożności smółkowej) w opisanym powyżej mechanizmie (8). Warunki determinowane przez obecność dużej ilości lepkiego, słabo uwodnionego śluzu w świetle jelita u chorych na CF sprzyjają nadmiernemu wzrostowi bakterii i w efekcie wystąpieniu zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego (ZJPB) (9).

Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego w CF

Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego (ZJPB) jest definiowany jako nadmierna kolonizacja bakteryjna jelita cienkiego. Za jedną z istotnych przyczyn (potencjalną główną przyczynę) ZJPB uważana jest achlorchydria żołądkowa, która w CF może pojawić się pod wpływem długotrwałego stosowania inhibitorów pompy protonowej. W wyniku utraty powyższej bariery ochronnej zazwyczaj następuje wzrost flory bakteryjnej typowej dla układu oddechowego (10). Wśród innych czynników przyczyniających się do nadmiernej kolonizacji jelita cienkiego przez bakterie wymieniane są: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego predysponujące do wstecznego przemieszczania się bakterii z okrężnicy do jelita cienkiego, Wśród innych czynników przyczyniających się do nadmiernej kolonizacji jelita cienkiego przez bakterie wymieniane są zabiegi chirurgiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwężenia i zrosty pooperacyjne lub pozapalne jelita, obecność ślepych pętli

jelitowych, uszkodzenie lub zanik śluzówki jelita cienkiego oraz niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (10,11).

Do typowych objawów ZJPB należą: biegunka, dyskomfort i wzdęcie brzucha oraz oddawanie gazów, występujące od kilkunastu minut do wielu godzin po spożyciu posiłku. Ze względu na ich zbieżność z typową manifestacją kliniczną CF objawy te mogą pozostać niezauważone. Z dostępnych danych literaturowych wynika, że ZJPB występuje u ok. 30-50% chorych na CF (9). Niskie pH żołądkowe stanowi barierę ochronną, która zapobiega nadmiernemu osiedlaniu się bakterii w górnym odcinku przewodu pokarmowego. U chorych na CF stosuje się niekiedy długotrwałą terapię inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H₂ (np. w leczeniu choroby refluksowej przełyku, lub w celu poprawy efektywności suplementacji enzymatycznej), co skutkuje zmianą pH żołądkowego. Taka sytuacja może sprzyjać obecności flory bakteryjnej charakterystycznej dla dróg oddechowych, natomiast zaburzenia motoryki dolnego odcinka przewodu pokarmowego, (np.: ekwiwalenty niedrożności smółkowej) predysponować mogą do translokacji bakterii z jelita grubego. Rezultatem ZJPB jest powstawanie toksycznych i niewchłanianych metabolitów, które – oprócz uszkodzenia śluzówki jelita – mogą dodatkowo zakłócać procesy trawienia i wchłaniania; u pacjentów z CF przyczynia się to do nasilenia zaburzeń bilansu energetycznego i pogłębia niedożywienie (9,12,13).

ZJPB diagnozowany jest najczęściej w oparciu o wyniki testów oddechowych (wodorowy / wodorowo-metanowy) z użyciem glukozy lub laktulozy (14). Typowe leczenie obejmuje zastosowanie ciprofloksacyny, amoksycyliny z kwasem klawulanowym, metronidazolu w połączeniu z trimetoprim/sulfametoksazolem lub cefaleksyną. Zazwyczaj dodatkowo zaleca się podaż probiotyku. Częste zastosowanie w terapii ZJPB znajduje niewchłaniająca się z przewodu pokarmowego rifaximina (15,16).

Zaburzenia trawienia i wchłaniania w CF i metody ich oceny

Charakterystyczne zmiany występujące w trzustce w przebiegu CF po raz pierwszy opisała w 1938 r. Dorothy Anderson (17). Zagęszczony śluz, zalegający w przewodach trzustkowych, powoduje zamknięcie ich światła, w efekcie autolizę komórek gruczołowych i postępujący proces degeneracyjny mięszu trzustki (18). W konsekwencji dochodzi (w pierwszej kolejności) do wystąpienia niewydolności części zewnątrzwydzielniczej trzustki czego wynikiem jest upośledzenie wydzielania wodorowęglanów i enzymów trzustkowych. To prowadzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania jelitowego białek, tłuszczów oraz zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (19).

Najwyższą czułością i swoistością w ocenie zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki cechują się testy bezpośrednie jednak ich praktyczne znaczenie w pediatrii jest znikome. Spośród testów pośrednich, ze względu na nieinwazyjność oraz wysoką czułość i swoistość oceny funkcji trzustki, najprzydatniejsza wydaje się być ocena enzymów trzustkowych w stolcu, najlepiej stężenia elastazy-1 w metodzie immunoenzymatycznej (19,20).

Istotnym elementem oceny jest określenie zdolności trawienia i wchłaniania tłuszczów. Dla samej oceny zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki jest to metoda mało czuła; nasilenie biegunki trzustkowej zależy nie tylko od szczątkowej wydolności trzustki, ale również wielu innych czynników (m.in. zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, zaniku śluzówki jelita cienkiego, hipersekrecji kwasu solnego ze zmianą pH jelitowego czy też utraty soli kwasów soli żółciowych z kałem). Jest ona natomiast bardzo ważna dla określenia potrzeby wdrożenia suplementacji enzymatycznej (w przypadku nadmiernej utraty tłuszczów ze stolcem – biegunki tłuszczowej). Ocena utraty tłuszczów z kałem po zastosowaniu preparatów trzustkowych jest natomiast sprawdzianem skuteczności zastosowanego leczenia i pozwala na dostosowanie odpowiedniej dawki enzymów trzustkowych (20).

Dobową utratę tłuszczów ocenić można na podstawie trwającej 3 doby zbiórki stolca. W praktyce klinicznej używa się wskaźnika reabsorpcji tłuszczów („standaryzuje” on spożycie tłuszczów), lub stężenie tłuszczów w stolcu (20,21). Jako alternatywa stworzona została metoda kwaśnego steatokrytu, która pozwala na szybka ocenę zawartości tłuszczu w pobranej próbce stolca. Sam pomiar polega na zwirowaniu zakwaszonej próbki w kapilarze hematokrytowej i ocenie odsetka warstwy tłuszczowej (20,22).

W ostatnich latach wdrożono nieinwazyjną technikę badawczą opartą na ocenie ilości stałego izotopu węgla C^{13} (nieszkodliwego dla człowieka, w tym najmłodszych dzieci i kobiet w ciąży) w powietrzu wydychanym, odzyskiwanego po spożyciu specjalnego znacznika – w tym przypadku tzw. mieszanych trójglicerydów (mieszany trójglicerydowy test oddechowy; ang.: mixed triglyceride breath test - ^{13}C MTG-BT). Im większa wartość „odzysku” ^{13}C w powietrzu wydechowym, tym sprawniejsze procesy trawienia i wchłaniania (20,23).

Stan zapalny jelit w CF

U chorych na CF udokumentowano występowanie zmian zapalnych w obrębie jelit (24). Stwierdzono m.in. zwiększoną zawartość białek pochodzenia surowiczego (albuminy, α 1-antytrypsyna, IgG), immunoglobulin sekrecyjnych (IgA and IgM), enzymów komórkowych

(eozynofilowe białko kationowe i elastaza neutrofilowa) oraz cytokin (IL-8 i IL-1 β) w płynie uzyskanym w wyniku płukania jelita grubego u niewydolnych trzustkowo dzieci chorych na CF (25). Podobnie, wykazano aktywację komórek T w błonie śluzowej dwunastnicy jednocześnie nie stwierdzając morfologicznego uszkodzenia śluzówki (26). Odnotowano pozytywny efekt w przypadku zastosowania diety elementarnej, zarówno w warunkach hodowli tkankowej, jak i klinicznie - u pacjenta. W kolejnym badaniu wykazano zarówno zwiększoną przepuszczalność błony śluzowej jelita cienkiego, jak i występowanie jej stanu zapalnego. Zastosowanie inhibitorów pompy protonowej doprowadziło do częściowej korekty obserwowanych zaburzeń (27). W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że podaż *Lactobacillus GG* prowadziła do istotnych zmian we florze jelitowej, zmniejszając jednocześnie nasilenie procesu zapalnego (28). Znacząco więcej danych uzyskano w modelach zwierzęcych (29), choć ich znaczenie dla chorych na CF pozostaje niejasne.

OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO

Przedmiotem osiągnięcia habilitacyjnego jest cykl 6 prac oryginalnych związanych tematycznie z zaburzeniami trawienia i wchłaniania, przerostem bakteryjnym oraz stanem zapalnym jelit u chorych na CF, w niebadanym dotychczas zakresie.

Pierwsze trzy publikacje dotyczą ZJPB, wiarygodności jego diagnostyki oraz wpływu antybiotykoterapii na efektywność trawienia i wchłaniania. Kolejne dwie prace odnoszą się do problematyki stanu zapalnego jelit oraz jego potencjalnego związku z ZJPB. Ostatnia stanowi próbę oceny wartości diagnostycznej wskaźnika kwaśnego steatokrytu w przypadku braku lub niewielkiego nasilenia biegunki tłuszczowej.

Publikacja 1

Tytuł oryginału: Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection.

Autorzy: **Aleksandra Lisowska**, Jerzy Wójtowicz, Jarosław Walkowiak

Źródło: Acta Biochim Pol. 2009; 6 (4): 631-634.

Pierwsza publikacja podejmuje problematykę diagnostyki zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego (ZJPB). Stosowane testy cechują się ograniczoną czułością i swoistością w jego wykrywaniu. Uzyskania poprawy możliwości diagnostycznych ma potencjalnie duże znaczenie praktyczne.

W przeszłości wykazano, że ZJPB występuje u znaczącego odsetka chorych na mukowiscydozę (ang. cystic fibrosis – CF) (9). Posiada to istotne znaczenie gdyż nadmierna kolonizacja bakteryjna górnego odcinka przewodu pokarmowego może nasilać obserwowane zaburzenia trawienia i wchłaniania, wynikające m.in. z niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Flora bakteryjna jelita grubego u chorych na CF częściej niż u osób zdrowych nie jest w stanie produkować wodoru po podaży laktulozy (12). Stąd też w pracy przyjęto założenie, że podobna sytuacja występować może w odniesieniu do jelita cienkiego.

Występowanie ZJPB stwierdzono u ponad 37% pacjentów z CF. Niemal u co 3 pacjenta podstawę do postawienia rozpoznania stanowił pomiar metanu. Stąd też u chorych na CF w diagnostyce ZJPB wskazane jest zastąpienie powszechnie dotychczas stosowanego wodorowego

testu oddechowego testem wodorowo-metanowym. W innym przypadku podejmowane jest duże ryzyko uzyskania fałszywie ujemnych wyników.

Publikacja 2

Tytuł oryginału: Antibiotic therapy and fat digestion and absorption in cystic fibrosis.
Autorzy: **Aleksandra Lisowska**, Andrzej Pogorzelski, Grzegorz Oracz, Wojciech Skorupa, Szczepan Cofta, Jarosław Szydlowski, Jerzy Socha, Jarosław Walkowiak
Źródło: Acta Biochim Pol. 2011; 58 (3): 345-347.

Publikacja 3

Tytuł oryginału: Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth.
Autorzy: **Aleksandra Lisowska**, Andrzej Pogorzelski, Grzegorz Oracz, Katarzyna Siuda, Wojciech Skorupa, Marta Rachel, Szczepan Cofta, Tomasz Piorunek, Jarosław Walkowiak
Źródło: J Cyst. Fibr. 2011; 10 (6): 418-421.

Dwie kolejne publikacje podnoszą problem wpływu antybiotykoterapii na obserwowane zaburzenia trawienia i wchłaniania tłuszczów u chorych na CF. W mysim modelu tej jednostki chorobowej wykazano znaczący spadek liczby bakterii i nasilenia procesu zapalnego jelita oraz spektakularny przyrost masy ciała pod wpływem podaży antybiotyków (30,31). Stąd też w **publikacji 2** podjęto próbę oceny wpływu rutynowo stosowanej terapii choroby oskrzelowo-płucnej w CF na trawienie i wchłanianie tłuszczów.

Badaniem objęto pacjentów otrzymujących dożylnie ceftazydym i amikacynę w dawkach terapeutycznych (odpowiednio 150-250 mg oraz 20-35 mg /kg m.c./ dobę) albo doustnie ciprofloksacynę (35-50 mg/ kg m.c./ dobę). Trawienie i wchłanianie tłuszczów oceniano dwukrotnie, przed i po antybiotykoterapii, z zastosowaniem stałych izotopów ¹³C (¹³C MTG-BT). Za parametr oceny przyjęto kumulacyjny odsetek odzysku dawki (ang.: cumulative percentage dose recovery - CPDR). Obserwowane zmiany nie osiągnęły istotności statystycznej (mediana <zakres>: 4,6%<0-20,2> vs. 5,8%<0,8-12,8>; p<0,100). Po wydzieleniu podgrup otrzymujących

antybiotyki dożylnie i doustnie uzyskany efekt był potencjalnie jeszcze mniej znaczący (odpowiednio $p < 0,327$ i $p < 0,167$).

W publikacji 3, będącej kontynuacją poprzedniej, badaniem objęto wyłącznie pacjentów z ZJPB, u których rozpoznano postawiono na podstawie wodorowo-metanowego testu oddechowego. W wyniku prowadzonej antybiotykoterapii uzyskano znaczące zmniejszenie wydalania wodoru i metanu, odzwierciedlające zmniejszenie kolonizacji bakteryjnej jelita cienkiego. Znacząco większy efekt uzyskano dla antybiotykoterapii doustnej. Zmiany CPDR w ^{13}C MTG-BT były też istotne statystycznie wyłącznie dla tej drogi podaży antybiotyku (mediana $\langle \text{zakres} \rangle$: $3,6\% \langle 0-9,2 \rangle$ vs. $7,2\% \langle 0,8-12,8 \rangle$; $p < 0,019$).

Bezpośrednie przełożenie wyników uzyskanych w modelu mysim na kliniczną ekspresję CF u ludzi budzi istotną wątpliwość. Wielkość kolonizacji bakteryjnej, nasilenie stanu zapalnego i rozwój fizyczny wydają się być zupełnie odmienne, znacząco większe w modelu zwierzęcym. Trudno także porównywać stosowane dawki antybiotyków. Tym niemniej nie ulega wątpliwości, że u chorych na CF może występować ZJPB. Niewątpliwie wymaga on przeleczenia, jednakże jego znaczenie dla zaburzeń trawienia i wchłaniania – choć dowiedzione – nie wydaje się być tak znaczące jak w modelu zwierzęcym.

Publikacja 4

Tytuł oryginału: Wczesna ekspresja jelitowa u niemowląt chorych na mukowiscydozę – badania wstępne.

Autorzy: **Aleksandra Lisowska**, Jarosław Walkowiak

Źródło: Prz. Gastroenterol. 2010; 5 (3): 164-167.

Postępująca choroba oskrzelowo-płucna jest główną manifestacją CF (5). Jednakże uważa się, że stan zapalny dotyczyć może nie tylko układu oddechowego, ale także innych narządów, w tym jelit (23,25,26,27). Przeprowadzone dotychczas badania obejmowały wyłącznie dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym i młodych dorosłych. Brak jest natomiast jakichkolwiek danych dotyczących momentu pojawienia się stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Stąd w **publikacji 4** dokonano oceny jego potencjalnego występowania w chwili stawiania rozpoznania u niemowląt chorych na CF, diagnozowanych w badaniu przesiewowym noworodków, uzyskane wyniki odnosząc do odpowiadającej wiekowo grupy zdrowych dzieci.

Stężenie kalprotektyny w stolcu, uznanego markera stanu zapalnego przewodu pokarmowego (32), u chorych na CF były znacząco większe niż w grupie kontrolnej (mediana <zakres>: 88,8 mg/l<1,8-400,0> vs. 12,5mg/l<1,5-115,0>; p<0,049). Ponieważ rozpoznanie stawiano w badaniu przesiewowym noworodków, tym samym badane dzieci były możliwe najmłodsze (wiek ≤ 3 miesiące). Z tego względu można założyć, że rozwój procesu zapalnego jelit w CF ma miejsce bardzo wcześnie, najprawdopodobniej już od pierwszych dni życia.

Publikacja 5

Tytuł oryginału: Small intestine bacterial overgrowth does not correspond to intestinal inflammation in cystic fibrosis.

Autorzy: **Aleksandra Lisowska**, Edyta Mądry, Andrzej Pogorzelski, Jarosław Szydłowski, Andrzej Radzikowski, Jarosław Walkowiak

Źródło: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2010; 70 (5): 322-326.

U chorych na CF udokumentowano występowanie ZJPB (9,12,33) oraz stanu zapalnego jelit (23,25,26,27). Jednakże dotychczas nie przeprowadzono oceny występowania ewentualnej zależności pomiędzy obydwoma zjawiskami. Próbę takiej analizy podjęto w **publikacji 5**.

Pacjentów z CF, na podstawie wodorowo-metanowego testu oddechowego, sklasyfikowano do kilku podgrup w zależności od wielkości wydalania wodoru i metanu w wydychanym powietrzu. Nie wykazano występowania różnic pomiędzy pacjentami z i bez ZJPB, niezależnie od obecności wodoro- lub metanogennej flory jelitowej. W powyższym badaniu, podobnie jak w poprzednich, zastosowano ściśle kryteria wyłączenia dla sytuacji klinicznych mogących wpływać na występowanie ZJPB oraz stanu zapalnego jelit. Ze względu na wykazanie w badaniu pilotażowym obecności kalprotektyny w płwocinie, do badania nie włączano chorych odkrztuszających istotne jej ilości.

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że występowanie „mierzalnego” stanu zapalnego w CF jest częstsze niż obecność ZJPB. Co więcej obydwa zjawiska nie wydają się być ze sobą związane. Obecność kalprotektyny w płwocinie sugeruje możliwość uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników testu kałowego. Jednakże, biorąc pod uwagę ilość odkrztuszanej płwociny oraz objętość wydalanego stolca w badanej grupie chorych, nie wydaje się iż mogło to mieć znaczenie dla uzyskanych wyników.

Publikacja 6

<i>Tytuł oryginału:</i>	Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis patients without or with mild steatorrhea.
<i>Autorzy:</i>	Jarosław Walkowiak, Aleksandra Lisowska , Anna Blask-Osipa, Sławomira Drzymała-Czyż, Paulina Sobkowiak, Wojciech Cichy, Anna Bręborowicz, Karl-Heinz Herzig, Andrzej Radzikowski
<i>Źródło:</i>	Pediatr. Pulmonol. 2010; 45 (10): 249-254.

Większość testów pośrednich oceniających funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki cechuje się wysoką czułością w przypadku występowania nasilonej biegunki tłuszczowej. Wówczas istotne znaczenie ma ich prostota, łatwość wykonywania oraz tani koszt. Takim testem jest wskaźnik kwaśnego steatokrytu. Brak jest natomiast danych na temat wiarygodności jego stosowania przy granicznych wartości biegunki tłuszczowej. Próbę takiej oceny podjęto w **publikacji 6**.

Zależność pomiędzy stężeniem tłuszczów w stolcu i ich dobowym wydalaniem, oceniona na podstawie jednej próbki i jednodobowej zbiórki, a wartością wskaźnika kwaśnego steatokrytu – choć istotnie statystyczna – była niska (odpowiednio: $r=0,362$; $p<0,000006$ oraz $r=0,208$; $p<0,011$). Zależności stwierdzone dla trzech próbek i trzydobowej zbiórki nadal nie miały charakteru liniowego (odpowiednio: $r=0,394$, $p<0,005$ oraz $r=0,454$; $p<0,001$). Niezależnie od przyjętego punktu odcięcia wartości testu, jednocześnie uzyskiwane czułość, swoistość oraz wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego nie były satysfakcjonujące. O ile wskaźnik kwaśnego steatokrytu jest niezwykle wiarygodny w ocenie nasilonej steatorrhea, o tyle jego przydatność w przypadku miernie nasilonej biegunki tłuszczowej oraz prawidłowego wydalania tłuszczów w stolcu jest mała.

ORYGINALNE OSIĄGNIĘCIA PRZEDSTAWIONYCH PUBLIKACJI:

Do oryginalnych spostrzeżeń zaprezentowanego cyklu prac dotyczących populacji chorych na CF należą:

1. Brak oceny wydalania metanu w teście oddechowym u chorych na CF może prowadzić do uzyskania fałszywie ujemnych wyników w ocenie występowania ZJPB. Stąd testem z wyboru powinien być wodorowo-metanowy a nie wodorowy test oddechowy.

2. ZJPB wpływa na trawienie i wchłaniania tłuszczów u pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. Zastosowana antybiotykoterapia doustna, w przeciwieństwie do dożylnej, pozwala na uzyskanie poprawy powyższych procesów.
3. U chorych na CF często występuje stan zapalny przewodu pokarmowego, już od wczesnego okresu niemowlęcego. Jednocześnie, nie wykazano występowania związku pomiędzy jego obecnością a ZJPB.
4. Oznaczanie wskaźnika kwaśnego steatokrytu nie jest wiarygodną metodą oceny wydalania tłuszczów w stolcu w przypadku braku lub niewielkiego nasilenia biegunki tłuszczowej.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Swoją działalność naukową Habilitantka rozpoczęła już w okresie studiów zajmując się problematyką sekrecji zewnątrzwydzielniczej trzustki oraz choroby refluksowej przełyku, jej efektem były doniesienia na ogólnopolskich i międzynarodowych kongresach studenckich oraz Przeglądzie Prac Naukowych Studentów Medycyny i Lekarzy Stażystów (Poznań, Bydgoszcz), które zostały trzykrotnie nagrodzone i dwukrotnie wyróżnione.

W okresie Studiów Doktoranckich, głównym punktem zainteresowania były nieinwazyjne możliwości oceny funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Prowadzone badania pozwoliły na sfinalizowanie w 2005r. rozprawy doktorskiej „Ocena przydatności oznaczania lipazy w surowicy i w stolcu w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorych na mukowiscydozę”, której promotorem był prof. dr hab. Jarosław Walkowiak.

W kolejnych latach główne zainteresowania naukowe Habilitantki związane były z realizacją projektu badawczego „*Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego a stan zapalny jelit u chorych na mukowiscydozę: znaczenie kliniczne i wpływ rutynowej antybiotykoterapii choroby oskrzelowo-płucnej*”, którego była kierownikiem. W efekcie powstał cykl prac, który stanowi podstawę osiągnięcia naukowego.

Poza tym Habilitantka uczestniczyła w realizacji szeregu innych tematów badawczych, w tym 5 projektów badawczych centralnych (KBN, MNISW, Fundacja Badawcza Ovita Nutricia) oraz 3 uczelnianych. Powyższe działania naukowe Habilitantki pogrupować można w kilka zespołów tematycznych:

- 1/ ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia chorych na CF, zwłaszcza w odniesieniu do suplementacji witaminowej,
- 2/ długo- i krótkofalowe efekty stosowania diet bezmięsnych (wegetariańskiej i wegańskiej), ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na poziom witaminy B12 oraz zmiany sekrecji zewnątrzwydzielniczej trzustki,
- 3/ ocena stanu zapalnego i zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego w wybranych jednostkach chorobowych (w tym proktokolektomie odtwórcze i postępujące rodzinne cholestazy wewnątrzwątrobowe),
- 4/ hipolaktazja u osób zdrowych i chorych po proktokolektomiach odtwórczych,
- 5/ hipolaktazja, nietolerancja laktozy i osteoporoza u chorych na CF, z uwzględnieniem wpływu egzo- i endogennej ekspresji choroby,

6/ związek pomiędzy morfologią a czynnością zewnątrzwydzielniczą trzustki u chorych na CF, z próbą wykorzystania zmodyfikowanej techniki rezonansu magnetycznego.

Obecnie Habilitantka uczestniczy w badaniach z zastosowaniem izotopowych testów oddechowych (m.in. możliwości oceny zmian trawienia i wchłaniania tłuszczów pod wpływem modyfikacji żywieniowych i farmakoterapii oraz metabolizmu wątrobowego w wybranych jednostkach chorobowych, ze szczególnym uwzględnieniem wrodzonych chorób metabolicznych wieku dziecięcego) oraz pH-impedancji przełykowej w wybranych jednostkach chorobowych. Jej zasługą jest praktyczne wdrożenie obydwu metod w Klinice. Ponadto, uczestniczy w nowatorskich badaniach oceniających ryzyko występowania miażdżycy u chorych na CF.

Na dorobek naukowy Habilitantki składa się 59 publikacji w czasopismach medycznych oraz 20 doniesień zjazdowych (w tym 11 na zjazdach zagranicznych). Łączny IF publikacji wynosi 42,302, punktacja KBN/MNiSW 679 pkt. Prace zostało zacytowane 71 razy, a wskaźnik Hirscha wynosi 5 (Science Citation Index).

	Liczba publikacji	Punktacja IF	Punktacja KBN/MNiSW	Liczba cytowań
w cyklu	6	9,919	130,0	17
poza cyklem	53	32,383	519,0	53
razem	59	42,302	649,0	70

Ponadto jest także współautorem 7 rozdziałów w polskich podręcznikach (punktacja KBN/MNiSW=30,0).

Nagrody i wyróżnienia:

2001-2002	3 nagrody oraz 2 wyróżnienia na ogólnopolskich i międzynarodowych kongresach studenckich oraz Przeglądzie Prac Naukowych Studentów Medycyny i Lekarzy Stażystów (Poznań, Bydgoszcz)
2003	List gratulacyjny Rektora AM w Poznaniu
2005	List gratulacyjny Rektora AM w Poznaniu

2005	Wyróżnienie rozprawy doktorskiej „Ocena przydatności oznaczania lipazy w surowicy i stolcu w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u chorych na mukowiscydozę” (AM w Poznaniu)
2006	Zespołowa nagroda naukowa Rektora AM w Poznaniu
2008	Zespołowa nagroda naukowa Rektora UM w Poznaniu
2009	Zespołowa nagroda naukowa Ministra Zdrowia za cykl 8 publikacji dotyczących aspektów morfologicznych i czynnościowych w obrębie przewodu pokarmowego oraz ich wpływu na przebieg kliniczny wybranych schorzeń
2010	Indywidualna nagroda organizacyjna Rektora UM
2011	Zespołowa nagroda naukowa Rektora UM w Poznaniu
2012	Zespołowa nagroda naukowa Rektora UM w Poznaniu

Udział w projektach badawczych aktualnie realizowanych:

2013-2015	<i>Ryzyko miażdżycy u chorych na mukowiscydozę oraz jej związek z egzogennie i endogennie uwarunkowaną ekspresją choroby</i> , wykonawca ; Narodowe Centrum Nauki, N2011/03/B/N25/05710
2013-2015	<i>Metabolic consequences of CLA supplementation in overweight and obese subjects</i> , wykonawca ; Fundacja Badawcza Nutricia, RG1/2013a

Udział w projektach badawczych zakończonych:

2005-2006	<i>Opracowanie algorytmu diagnostycznego zapaleń błony śluzowej zbiorników jelitowych z zastosowaniem testów nieinwazyjnych u chorych po proktokolektomiach odtwórczych: ocena przydatności testów kałowych</i> wykonawca ; Komitet Badań Naukowych, 3P05D 033 22
2006-2009	<i>Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego a stan zapalny jelit u chorych na mukowiscydozę: znaczenie kliniczne i wpływ rutynowej antybiotykoterapii choroby oskrzelowo-płucnej</i> , kierownik ; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, N406 054 31/2126

- 2006-2007 *Wpływ diety wegetariańskiej na wybrane parametry lipidowe surowicy.*
główny wykonawca; Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. 501-01-01103603-07588
- 2006-2008 *Długofalowa ocena występowania stanu zapalnego, zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego oraz typu flory jelitowej u chorych z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwatrobową.* **Kierownik;** Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. 501-01-01103603-08775
- 2007-2009 *Polimorfizm genu laktazy i osteoporoza u chorych na mukowiscydozę,*
wykonawca; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, N407 2110 33
- 2007-2009 *Ocena łagodnego uszkodzenia mięszu trzustki w mukowiscydozie – zastosowanie standardowej i modyfikowanej techniki rezonansu magnetycznego.* **wykonawca;** Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, N407 087 32/3295
- 2008-2009 *Występowanie zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci chorych na mukowiscydozę – znaczenie ekspresji klinicznej choroby i prowadzonej antybiotykoterapii.* **wykonawca;** Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. 501-01-01103603-07588

Współpraca z Towarzystwami Naukowymi:

- 1998-2001 Studenckie Towarzystwo Naukowe, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- od 2002 Polskie Towarzystwo Pediatryczne
- 2005-2006 Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy (afiliowana przy Polskim Towarzystwie Mukowiscydozy)
- od 2006 Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (2006-2010 Sekretarz Zarządu; od 2010 Członek Zarządu)
- od 2007 Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

Piśmiennictwo:

1. O'Sullivan B.P., Freedman S.D.: Cystic fibrosis. *Lancet*, 2009; 373(9678): 1891-1904.
2. Sobczyńska-Tomaszewska A., Ołtarzewski M., Czerska K., Wertheim-Tysarowska K., Sands D., Walkowiak J., Bal J., Mazurczak T.; NBS CF working group. Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2013; 21(4): 391-396.
3. Lubamba B., Dhooghe B., Noel S., Leal T.: Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin. Biochem.*, 2012; 45(15): 1132-1144.
4. Lobo J., Rojas-Balcazar J.M., Noone P.G.: Recent advances in cystic fibrosis. *Clin. Chest. Med.*, 2012; 33(2): 307-328.
5. Dhooghe B., Noël S., Huaux F., Leal T.: Lung inflammation in cystic fibrosis: Pathogenesis and novel therapies. *Clin. Biochem.*, 2013 Dec 29 [Epub ahead of print].
6. Grasseman H., Ratjen F.: Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.*, 2013; 1(2): 148-157.
7. Borowitz D., Gelfond D.: Intestinal complications of cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013; 19(6): 676-680.
8. Houwen R.H., van der Doef H.P., Sermet I., Munck A., Hauser B., Robberecht E., Colombo C., Sinaasappel M., Wilschanski M., ESPGHAN Cystic Fibrosis Group: Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010; 50(1): 38-42.
9. Fridge J.L., Conrad C., Gerson L., Castillo R.O., Cox K.: Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007; 44(2): 212-218.
10. Huebye E.: The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemiotherapy*, 2005; 51(Suppl.1): 1-22.
11. Singh V.V., Toskes P.P.: Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2003; 5(5): 365-372.
12. Levindon P.J., Robb D.A., Moore T.J., Davidson G.P., Martin A.J.: Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing. *J. Paediatr. Child Health*, 1998; 34(1): 79-82.
13. Borowitz D., Durie P.R., Clarke L.L., Werlin S.L., Taylor C.J., Semler J., De Lisle R.C., Lewindon P., Lichtman S.M., Sinaasappel M., Baker R.D., Baker S.S., Verkade H.J., Lowe M.E., Stallings V.A., Janghorbani M., Butler R., Heubi J.: Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005; 41(3): 273-285.

14. De Lacy Costello B.P., Ledochowski M., Ratcliffe N.M.: The importance of methane breath-testing: a review. *J. Breath. Res.*, 2013; 7(2): 024001.
15. Sachdev A.H., Pimentel M.: Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2013; 4(5): 223-231.
16. Soifer L.O., Peralta D., Dima G., Besasso H.: Comparative clinical efficacy of a probiotic vs. an antibiotic in the treatment of patients with intestinal bacterial overgrowth and chronic abdominal functional distension: a pilot study. *Acta Gastroenterol. Latinoam.*, 2010; 40(4): 323-327.
17. Anderson D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relationship to coeliac disease. *Am. J. Dis. Child.*, 1938; 56(2): 344-399.
18. Scheele G.A., Fukuoka S.I., Kern H.F., Freedman S.D.: Pancreatic dysfunction in cystic fibrosis occurs as a result of impairments in luminal pH, apical trafficking of zymogen granule membranes, and solubilization of secretory enzymes. *Pancreas*. 1996; 12(1): 1-9.
19. Gelfond D., Borowitz D.: Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 11(4): 333-342;
20. Walkowiak J., Nousia-Arvanitakis S., Henker J., Stern M., Sinaasappel M, Dodge J.A.: Indirect pancreatic function tests in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005; 40(2): 107-114.
21. Wagner H.M., Bowser E.K., Sherman J.M., Francisco M.P., Theriaque D., Novak D.A.: Comparison of steatocrit and fat absorption in person with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2002; 35(2): 202-205.
22. Van den Neucker A.M., Kerkvliet E.M., Theunissen P.M., Forget P.P.: Acid steatocrit: a reliable screening tool for steatorrhea. *Acta Paediatr.*, 2001; 90(8): 873-875.
23. Laterza L., Scaldaferrì F., Bruno G., Agnes A., Boskoski I., Ianiro G., Gerardi V., Ojetti V., Alfieri S., Gasbarrini A.: Pancreatic function assessment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013;17(Suppl 2): 65-71.
24. Werlin S.L., Benuri-Silbiger I., Kerem E., Adler S.N., Goldin E., Zimmermann J., Malka N., Cohen L., Armoni S., Yatzkan-Israelit Y., Bergwerk A., Aviram M., Bentur L., Mussaffi H., Bjarnasson I., Wilschanski M.: Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(30): 304-308.
25. Smyth R.L., Croft N.M., O'Hea U., Marshall T.G., Fergusson A.: Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch. Dis.Child.*, 2000; 82(5): 394-399.
26. Raia V., Maiuri L., De Ritis G., de Vizia B, Vacca L, Conte R, Auricchio S, Londei M.: Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr. Res.*, 2000; 47(3): 344-350.

27. Hendriks H.J., van Kreel B., Phorget P.P.: Effects of therapy with lansoprazole on intestinal permeability and inflammation in young cystic fibrosis patients. *J. Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 2001; 33(3): 260-265.
28. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V., Viscovo S., Scotto R., Ferrari S., Morelli L., Buccigrossi V., Lo Vecchio A., Ruberto E., Guariono A.: Disrupted Intestinal Microbiota and Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis and Its Restoration with *Lactobacillus GG*: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2014; 9(2): e87796.
29. Munck A.: Cystic fibrosis: Evidence for gut inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; Feb 15 [Epub ahead of print].
30. Norkina O., Burnett D.G., De Lisle R.C.: Bacterial overgrowth in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator null mouse small intestine. *Infect. Immun.*, 2004; 72(10): 6040-6049.
31. Norkina O., Kaur S., Ziemer D., de Lisle R.C.: Inflammation of the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 286(6): G1032-G1041.
32. Henderson P., Anderson N.H., Wilson, D.C. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013 May 4 [Epub ahead of print].
33. Lisowska A., Wójtowicz J., Walkowiak J.: Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection. *Acta Biochim. Pol.*, 2009; 56(4): 631-634.

Aleksandra Lisowska